

**Aus dem
Fachbereich Medizin
der Schering Aktiengesellschaft Berlin
(Direktor: Professor Dr. med. G. Laudahn)**

**n-Propyl-TDHL (Protergurid),
ein neuer hochwirksamer
Dopaminagonist,
Wirkung und Kinetik am Menschen**

**Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Jürgen Hertzsch
aus Berlin**

1984

Aus dem
Fachbereich Medizin
der Schering Aktiengesellschaft Berlin
(Direktor: Professor Dr. med. G. Laudahn)

**n-Propyl-TDHL (Protergurid),
ein neuer hochwirksamer Dopaminagonist,
Wirkung und Kinetik am Menschen**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jürgen Hertzsch
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. G. Laudahn

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. I. Roots

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 18.07.1984

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1	EINLEITUNG
1.1	Prolaktin
1.2	Lisurid, ein bekannter Dopaminagonist
1.2.1	Pharmakokinetik von Lisurid
1.3	6-n-Propyl-Transdihydrolisurid (Protergurid) als Untersuchungssubstanz
1.4	Fragestellung
2	METHODIK
2.1	Probanden
2.2	Erfassung klinischer Wirkungen
2.3	Puls- und Blutdruckmessungen
2.4	Protergurid als Untersuchungsmedikament
2.5	Probennahme
2.6.	Radioimmunoassay (RIA)
2.6.1	Prolaktin-RIA
2.6.2	Wachstumshormon-RIA
2.6.3	Cortisol-RIA
2.6.4	Protergurid-RIA
2.7	Untersuchungsablauf der Vorstudie
2.8	Untersuchungsablauf der 1. Studie
2.9	Untersuchungsablauf der 2. Studie
2.10	Pharmakokinetische Auswertung (Vorstudie und 1. Studie)
2.11	Auswertung auf Herz- und Kreislauf-Parameter (2. Studie)

	Seite
3 ERGEBNISSE	26
3.1 Vorstudie	26
3.1.1 Kinetik	26
3.1.2 Wirkung und Verträglichkeit	27
3.1.3 Prolaktinspiegel	29
3.2 1. Studie	30
3.2.1 Kinetik	30
3.2.2 Wirkungen bzw. Nebenwirkungen	34
3.2.3 Prolaktinspiegel	39
3.2.4 Wachstumshormonspiegel	44
3.3 2. Studie	47
3.3.1 Wirkungen bzw. Nebenwirkungen	47
3.3.2 Puls- und Blutdruckveränderungen bei Orthostaseversuch	53
3.3.3 Prolaktinspiegel	58
3.3.4 Wachstumshormonspiegel	61
3.3.5 Cortisolspiegel	63
4 Probanden-Nachuntersuchung	64
5 DISKUSSION	65
6 ZUSAMMENFASSUNG	70
7 LITERATURVERZEICHNIS	72
8 ANHANG	82

1 EINLEITUNG

1.1 Prolaktin

Prolaktin, ein Proteohormon, wird in spezifischen acidophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet und anschließend in die Blutbahn abgegeben. Es besteht aus 198 Aminosäuren. Eine große Gemeinsamkeit zwischen der Aminosäuresequenz von menschlichem Wachstumshormon und menschlichem Prolaktin (Niall et al. 1973, Shome und Parlow 1977) war im wesentlichen Ursache für die verzögerte Erkenntnis der Eigenständigkeit von Prolaktin.

Regulation

Nachdem man früher von einer Sekretionshemmung des Prolaktins durch einen Prolaktin-Inhibiting-Faktor ausging (Labhart 1971, Turkington et al. 1971), weiß man heute, daß die Sekretion dieses Proteohormons unter dem hemmenden Einfluß eines Neurotransmitters, dem Dopamin, steht (Müller 1979). Prolaktin wird demnach nicht wie andere Hypophysenvorderlappenhormone (FSH, LH, ACTH und TSH) durch eine Rückkopplungshemmung des jeweiligen Zielorganhormons (Östradiol-17- β , Progesteron, Cortisol und Thyroxin) gehemmt. Bisher konnte auch noch kein Releasing-Hormon aus dem Hypothalamus, wie sie für alle anderen genannten Hormone bekannt sind (Gonadotropin-Releasing-Hormon, Thyreotropin-Releasing-Hormon usw.), entdeckt werden. Die Regulation des Prolaktins erfolgt über Dopamin, welches aus den Nervenzellendigungen in der Eminentia mediana des Hypothalamus in den hypothalamisch-hypophysären Pfortaderkreislauf (Bargmann 1954) gelangt, um dann an laktotrophen Zellen Synthese und Sekretion zu hemmen. Schachter et al. (1980) konnten feststellen, daß es sich bei den Dopaminrezeptoren der Prolaktinzellen um adenylylcyclase-unabhängige D_2 -Rezeptoren handelt.

Beim Menschen kann man tageszeitabhängige Schwankungen des Prolaktinspiegels feststellen. In den frühen Morgenstunden und postprandial ist er erhöht, bis zur Mittagszeit ist er auf ein Minimum abgefallen (Frantz et al. 1972) und nachts steigt er erneut an.

Physiologische Ursachen erhöhter Prolaktinsekretion (Friesen und Hwang 1973; del Pozo et al. 1976):

1. Schlaf
2. Körperliche Tätigkeit
3. Stress
4. Hypoglykämie
5. Reizung der Brustwarzen
6. Koitus
7. Östrogene
8. Schwangerschaft (Biswas und Rodeck 1976, Schenker et al. 1975)
9. postpartale Laktation (Bellmann 1976)

Pathologische Ursachen erhöhter Prolaktinsekretion:

1. Mikro- oder Makroadenome der Hypophyse
2. Raumfordernde Prozesse im Hypothalamus oder der Hypophyse, die die hypothalamo-hypophysäre Verbindung unterbrechen
3. Durchtrennung des Hypophysenstiels
4. Hypothyreose (Boroditzky und Fairman 1973)
5. Nierenerkrankungen und Dialyse
6. Medikamentös durch funktionelle Dopaminantagonisten sowie Östrogene, TRH und Cimetidin

Beeinflussung des Prolaktinspiegels durch Pharmaka

Prolaktinsekretionsfördernd wirken direkte Dopaminantagonisten (d.h. Substanzen, die die Dopaminrezeptoren blockieren), wie Phenothiazine, Butyrophenone, Thioxanthene, Benzamide wie Sulpirid, sowie indirekte Dopaminantagonisten (d.h. Substanzen, die eine Dopaminverarmung verursachen), wie Reserpin und α -Methyldopa. TRH wirkt direkt an der Prolaktinzelle und stimuliert die Prolaktinsekretion (Boroditzky und Fairman 1973). Auch Östrogene erhöhen über einen noch unklaren Mechanismus den Prolaktinspiegel (Flückiger 1977).

Prolaktinsekretionshemmend wirken dagegen die Dopaminagonisten Apomorphin, Bromocriptin (Dam und Rolland 1981, Loew et al. 1976, Flückiger et al. 1976, Corrodi et al. 1973), Lisurid und Pergolid. Wie aus tierexperimentellen Untersuchungen bekannt ist, können auch andere Ergotderivate mit schwächerer dopaminagonistischer Wirkung, wie LSD, Methergolin, Ergotamintartrat und Methysergid (Horowski und Gräf 1979) den Prolaktinspiegel senken. Da Bromocriptin und Lisurid schon in sehr geringen Dosierungen den Prolaktinspiegel erniedrigen, wurden sie als spezifische Prolaktinsenker entwickelt.

1.2 Lisurid, ein bekannter Dopaminagonist

Es ließ sich pharmakologisch (Horowski und Wachtel 1976, Horowski und Wachtel 1979), biochemisch (Kehr 1977, Pieri et al. 1978), aber auch elektrophysiologisch (Rogawski und Aghajanian 1979, Walters et al. 1979) nachweisen, daß Lisurid, ein halbsynthetisches Mutterkornderivat, direkt auf postsynaptische Dopaminrezeptoren wirkt und dafür kein körpereigenes Dopamin benötigt. Lisurid ist ein direkter Dopaminagonist. Daneben zeugen starke Wirkungen auf das Serotoninsystem (Kehr 1977, Pieri 1978, Podvalová und Dlabac 1972), sowie bei höheren Dosierungen α -adrenolytische (Kehr 1977, Pieri et al. 1978) und β -blockierende (Cote et al. 1979) Effekte für die hohe Affinität zu den verschiedenen Neurotransmittersystemen. In sehr niedriger Dosierung wird Lisurid aufgrund seiner peripheren serotoninantagonistischen Wirkung zur Migräneprophylaxe (Herrmann et al. 1978) eingesetzt, in höherer Dosierung wirkt es über die Dopaminrezeptoren prolaktinsenkend (Horowski et al. 1978). Diese Prolaktinsenkung erklärt den therapeutischen Erfolg von Lisurid sowohl beim Abstillen als auch bei Patientinnen mit einem an Hyperprolaktinämie gekoppelten Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom (Cecco et al. 1978, Horowski et al. 1978). Außerdem konnten Patienten mit einem prolaktinproduzierenden Hypophysentumor aufgrund eines durch Lisurid gesenkten Prolaktinspiegels und damit verbundener Tumorverkleinerung von Symptomen befreit und somit erfolgreich behandelt werden (Horowski 1979).

Einem Teil der Patienten mit Akromegalie war durch eine Hemmung der Sekretion von Wachstumshormon mit Lisurid geholfen (Liuzzi et al. 1978, Verde et al. 1979, Eversmann et al. 1981). Dagegen kommt es bei gesunden Probanden nach akuter Lisuridzufuhr in etwa der Hälfte aller Fälle zu einem Somatotropinspiegelanstieg (Wachstumshormon). Schließlich führte Lisurid bei Dopaminmangelerkrankungen, wie z.B. Morbus Parkinson, zu einer deutlichen Symptomlinderung (Gopinathan et al. 1981, Parkes et al. 1981, Schachter et al. 1980, Liebermann et al. 1980, Schachter et al. 1980, Rinne 1981), wo es in der Substantia nigra wie Dopamin wirkt und damit den Mangel dieses Neurotransmitters kompensiert.

Typische Nebenwirkungen von Dopaminagonisten, wie Lisurid und Bromocriptin, können Benommenheit und Müdigkeit, besonders zu Beginn der Behandlung, sowie Kopfschmerzen, Schwindel, orthostatischer Blutdruckabfall und vor allem Übelkeit bis zum Erbrechen sein. Besonders das emetische Syndrom ist eindeutig auf die dopaminerge Komponente von Lisurid zurückzuführen. Dabei kommt es zu einer Stimulation der Chemorezeptoren-triggerzone (CTZ) der Medulla oblongata.

Es konnte ferner nachgewiesen werden, daß bei wiederholter Lisuridgabe die prolaktinsenkende Wirkung zunimmt, während Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, orthostatische Beschwerden und Kopfschmerzen, aufgrund einer Toleranzentwicklung abnehmen (Breitkopf 1981).

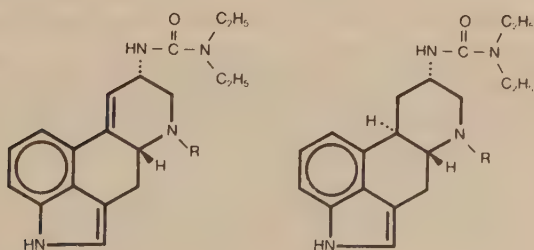
1.2.1 Pharmakokinetik von Lisurid

Die Blutspiegelverläufe von Lisurid werden durch ein Drei-Kompartiment-Modell am besten wiedergegeben. Dabei wird der Wirkstoff schnell resorbiert. Die Lisuridkonzentration im Plasma fällt in drei Phasen mit Halbwertszeiten von 5 min, 25 min und 2 h ab, wobei wahrscheinlich die zwei kurzen Phasen Ausdruck der Verteilung im Blut und zwischen Blut und Gewebe sind, während die dritte Phase der Rückverteilung und metabolischen Inaktivierung der Substanz entspricht (Hümpel et al. 1981). Die Gesamtclearance von Lisurid entspricht mit 860 ml/min der angenommenen Leberdurchblutung beim Menschen, d.h., der Abbau in der Leber erfolgt

sehr rasch. Bestätigt wird diese Feststellung durch die stark variierende sowie geringe Bioverfügbarkeit von 10 - 20 % nach oraler Gabe, da durch den sog. first-pass-Effekt der größte Teil der Substanz bereits bei der ersten Leberpassage metabolisiert ist.

1.3 6-n-Propyl-Transdihydrolisurid (Protergurid) als Untersuchungssubstanz

Wie Lisurid ist auch das von ihm abgeleitete Protergurid ein halbsynthetisches Mutterkornderivat aus der Reihe der 8- α -Ergoline. Die chemische Ausgangsstruktur ist bei beiden Substanzen die Isolysergsäure. Tauscht man bei Lisurid in Position 6 des Moleküls die Methylgruppe gegen eine Propylgruppe, so entsteht 6-n-Propyl-Lisurid, während dieser Alkylgruppentausch am Transdihydrolisurid (Tergurid), ein in Position 9 und 10 hydrierter Lisuridabkömmling, zum 6-n-Propyl-Transdihydrolisurid (Protergurid) führt (Wachtel 1983; Abb. 1). Das Diastereoisomerengemisch cis-trans-Dihydrolisurid wurde erstmals von Zikán et al. (1972) synthetisiert.



R: -CH₃ : Lisurid (LIS)
-C₃H₇: 6-n-Propyl-LIS

R: -CH₃ : Transdihydrolisurid (TDHL)
-C₃H₇: 6-n-Propyl-TDHL

Abb. 1: Strukturformel und chemische Bezeichnung von Lisurid und Transdihydrolisurid und ihren 6-n-Propyl-Derivaten

Protergurid sollte drei wesentliche Zielvorstellungen erfüllen:

1. Es sollte länger als Lisurid wirksam sein,
2. eine mindestens mit Lisurid vergleichbare oder ggf. stärkere dopaminrezeptoragonistische Aktivität besitzen,
3. gegenüber Lisurid in der Peripherie geringer α -adrenolytisch wirken, zentral aber eine selektiv catecholaminerge Wirkkomponente aufweisen und
4. günstigere pharmakokinetische Eigenschaften besitzen, sowie eine bessere, weniger stark variierende Bioverfügbarkeit und längere Halbwertszeit haben.

Eine neuropharmakologische und neurobiochemische Untersuchung dieser neuen Substanz, z.B. an Nagern (Wachtel 1983), konnte im wesentlichen die an sie geknüpften pharmakologischen Erwartungen bestätigen.

In Abhängigkeit von der untersuchten Spezies kommt es nach systemischer Verabreichung von Protergurid durch Stimulation zentraler Dopaminrezeptoren zu Hyperaktivität, Stereotypien und Körpertemperatursenkung bei Mäusen und Ratten (Wachtel 1983), zu einer Prolaktinsekretionshemmung bei Ratten (Wachtel 1983) und Hunden sowie zu einer emetischen Wirkung bei Hunden (W. Kehr, persönliche Mitteilung). Die Körpertemperatursenkung bei Nagern wie auch die emetische Wirkung bei Hunden läßt sich durch Dopaminrezeptorenblocker antagonisieren. Von anderen Dopaminagonisten, wie z.B. Lisurid, sind Hyperaktivität (Kelly 1977), Stereotypien (Randrup und Munkvad 1968, Horowski und Wachtel 1976) sowie Körpertemperatursenkung (Horowski und Wachtel 1976, Cox 1979, Carruba et al. 1980, Cox et al. 1980), Prolaktinsekretionshemmung (Gräf et al. 1976, Horowski und Gräf 1976) und emetische Wirkung als Teil der dopaminergen Wirkung bekannt. Im Vergleich zu den Dopaminagonisten Lisurid und 6-n-Propyl-Lisurid läßt sich in tierpharmakologischen Untersuchungen eine wesentlich stärkere und deutlich längere Wirkung von Protergurid feststellen (Wachtel 1983). Bei vergleichbarer Wirkstärke übertrifft Protergurid sogar die Wirklänge von Pergolid, einem anderen 6-n-Propyl-substituierten,

sehr aktiven dopaminergen Ergotderivat (Wachtel 1983). Wie Lisurid ist auch Protergurid ein direkter Dopaminagonist (Wachtel 1983).

Aufgrund eines rezeptorenvermittelten Rückkopplungsmechanismus wird als Maß für den Einfluß von Protergurid auf die zerebrale Catecholamin- bzw. Serotoninsynthese in vivo die Konzentration der akkumulierten Vorstufe Dopa bzw. 5-Hydroxytryptophan nach Hemmung der aromatischen Aminosäure-decarboxylase bewertet (Kehr und Speckenbach 1978, Kehr 1977). Hier zeigen die neurobiochemischen Untersuchungen im Vergleich zu Lisurid eine deutlich zentral catecholaminerge Wirkung (Kehr et al. 1983): Die Hemmung der Dopa-Akkumulation in dopamin- wie in noradrenalinreichen Hirnarealen der Ratte bestätigt die dopamin- bzw. noradrenalinagonistische Wirkung. Die noradrenalinagonistische sowie die schwache serotoninagonistische Wirkung (geringe Serotonin-Biosynthesehemmung) stehen im Gegensatz zu Lisurid (Cote et al. 1979, Kehr et al. 1983).

Eine Untersuchung der Affinität zu verschiedenen Neurotransmitter-Rezeptorbindungsstellen anhand von Radiorezeptorassays bei Protergurid im Vergleich zu Lisurid (Rosenfeld und Makman 1981, Suchy et al. 1983) zeigt, daß Protergurid eine stärkere Affinität zur agonistischen Dopaminrezeptorkonformation, eine geringere Affinität zu 5-HT-Rezeptorbindungsstellen und eine vergleichbare α_2 -Rezeptoraffinität hat (Kehr et al. 1983).

Die bisher durchgeführten neuropharmakologischen und neurobiochemischen Untersuchungen an Tieren geben Anlaß zu der Vermutung, daß Protergurid in den klassischen Lisurid-Indikationen, wie Hyperprolaktinämie (Dam und Rolland 1981, Bohnet et al. 1979, Cecco et al. 1978, Cecco et al. 1979), Morbus Parkinson (Gopinathan et al. 1981, Parkes et al. 1981, Schachter et al. 1980, Rinne 1981) und Akromegalie (Liuzzi et al. 1978, Verde et al. 1979), eingesetzt werden kann.

1.4 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, Verträglichkeit und Toleranz von Protergurid am Menschen erstmalig zu untersuchen sowie die prolaktinsenkende Wirkung, die im Tierexperiment beobachtet wurde, für den Menschen zu bestätigen. Gleichzeitig sollen pharmakokinetische Untersuchungen Hinweise darüber geben, ob durch eine bessere Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe die Verträglichkeit und durch eine längere Halbwertszeit die Wirkdauer der Substanz beeinflußt werden kann. Ferner ist es von Interesse, inwieweit sich die tierpharmakologischen Ergebnisse bezüglich Wirkstärke und -dauer am Menschen bestätigen.

Die Fragestellung soll anhand von drei Untersuchungen geklärt werden:

1. Eine Vorstudie mit 3 Probanden soll erste Hinweise auf Toleranz und Verträglichkeit von Protergurid geben. Außerdem soll damit die Dosierung der Substanz für die Folgestudien festgelegt werden.
2. In der 1. Studie mit 8 Probanden soll die Pharmakokinetik bestimmt und mit der biologischen Wirkung verglichen werden.
3. Eine 2. Studie, ebenfalls mit 8 Probanden, soll der Dosisfindung zur Wirkung auf neuroendokrine und Herz-Kreislauf-Parameter dienen.

2 METHODIK

2.1 Probanden

An den ersten drei klinischen Studien nahmen 19 gesunde männliche Probanden teil. Alle 19 Probanden hatten entsprechend der revidierten Deklaration von Helsinki (Tokyo 1975) nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über den Ablauf der Prüfung sowie über Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken des Präparates ihr schriftliches Einverständnis zu der Untersuchung gegeben und waren gemäß dem 2. Arzneimittelgesetz versichert.

Alter, Gewicht und Größe der Probanden sind im einzelnen aus den nachfolgenden Tabellen 1 bis 3 zu entnehmen.

Tab. 1: Vorstudie

	Probanden			$\bar{x}$	$\pm$ SD
	1	2	3		
Alter [Jahre]	32	39	41	37	4.7
Gewicht [kg]	89	90	70	83	11.1
Größe [cm]	187	187	178	184	5.1

Tab. 2: 1. Studie

	Probanden								$\bar{x}$	$\pm$ SD
	1	2	3	4	5	6	7	8		
Alter [Jahre]	25	26	45	37	36	30	21	39	32	8.1
Gewicht [kg]	72	76	86	63	90	80	76	72	77	8.4
Größe [cm]	184	173	180	170	186	187	181	178	180	6.0

Tab. 3: 2. Studie

	Probanden								$\bar{x}$	$\pm$ SD
	1	2	3	4	5	6	7	8		
Alter [Jahre]	26	22	40	32	20	41	22	33	30	8.2
Gewicht [kg]	65	73	90	68	68	70	71	85	74	8.8
Größe [cm]	183	188	183	180	185	178	180	185	183	3.3

Um Risiken für die Probanden zu vermeiden und Vorerkrankungen auszuschließen, fand eine eingehende internistische Voruntersuchung einschließlich eines Laborstatus statt, die bei keinem der 19 Probanden pathologische Werte ergeben sollte.

Erhobene Laborwerte:

α -Amylase, Blutzucker, alkalische Phosphatase, γ -GT, GOT opt., GPT opt., LDH, Bilirubin gesamt, Cholesterin, Triglyzeride, Harnsäure, Kreatinin, Harnstoff, anorgan. Phosphat, Kalium, Natrium, Calcium, Eisen, Chlorid, Elektrophorese + Gesamteiweiß, Quick (TPZ), PTT, großes Blutbild, Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Retikulozyten, Hämatokrit, HbE, MCV, Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile, Basophile, Diverse (LUC), Blutsenkung

Neben dem allgemeinen Risiko-Ausschluß war besonders darauf zu achten, daß die erhobenen Leber- und Nierenwerte im Normbereich lagen, da hier eventuelle Abweichungen Einfluß auf die Kinetik des zu testenden Pharmakons gehabt hätten. Wegen einer nicht auszuschließenden Kreislaufwirkung von Protergurid sollten Blutdruckwerte und Pulsfrequenzen der Norm entsprechen. Ferner wurden durch ein EKG in der Voruntersuchung Rhythmus- und Reizleitungsstörungen ausgeschlossen.

Während der Untersuchungstage durften die Probanden weder alkohol- noch koffeinhaltige Getränke zu sich nehmen. Bei allen Probanden war eine chronische Medikamenteneinnahme auszuschließen. Ferner sollten in den letzten 14 Tagen vor Versuchsbeginn keine Medikamente eingenommen werden.

2.2 Erfassung klinischer Wirkungen

Zur Erfassung der Wirkungen und Nebenwirkungen fanden in der 1. Studie neben einer genauen Probandenbefragung in Einzelfällen (im wesentlichen nach eingetretenen starken Nebenwirkungen) Puls- und Blutdruckmessungen statt.

Im Rahmen von Orthostaseversuchen wurden in der 2. Studie Pulsfrequenz und Blutdruck regelmäßig gemessen. Zusätzlich sollten Nebenwirkungen mit einer DOTES-Skala (Dosage Record and Treatment Emergent Symptom Scale, National Institute of Mental Health) bzw. bei Auftreten dort nicht erwähnter Nebenwirkungen mit einer TWIS-Skala (Tess Write-in Scale, National Institute of Mental Health) erfaßt werden.

Aus Untersuchungen mit Lisurid ist bekannt, daß dopaminerge Nebenwirkungen, vor allem Übelkeit und Erbrechen, durch Dopaminagonisten, wie Metoclopramid (Paspertin®), Sulpirid (Dogmatil®) bzw. Domperidon (Motilium®) aufgehoben werden können. Für die drei Studien sollte bei Bedarf der spezifische D_2 -Antagonist Sulpirid eingesetzt werden (L'Hermite et al. 1978, Macleod und Robyn 1977, Polleri et al. 1979). Eine übliche, die dopaminagonistischen Wirkungen von Lisurid aufhebende Dosierung beim Menschen ist 25 mg i.m. (Dorow et al. 1983).

2.3 Puls- und Blutdruckmessung

Puls- und Blutdruckmessungen fanden nach den jeweils festgelegten Blutentnahmezeiten (Studie 2) oder in Einzelfällen (Vorstudie und Studie 1) automatisch mit einem Sentry Model ASD 400 statt. Mit diesem Gerät können der diastolische, der systolische sowie der mittlere arterielle Druck und die Pulsfrequenz bestimmt werden. Prinzip dieser Blutdruckmessung ist, Druckschwankungen in Arterien zu messen. Dazu wird eine obere Extremität automatisch durch eine sich aufblasende Blutdruckmanschette

mit einem bestimmten Druck komprimiert und die Gefäßpulsation abgegriffen. Der mittlere arterielle Druck entspricht der maximalen Gefäßpulsation bei geringstem Manschettendruck; der systolische Druck entspricht dem Beginn der Pulsation; der diastolische Druck entspricht dem Beginn der Pulsationsabnahme. Die Pulsfrequenz bestimmt das Gerät aus den durchschnittlichen Zeiten zwischen zwei Herzschlägen.

2.4 Protergurid als Untersuchungsmedikament

Für die Untersuchungen wurde Protergurid in folgenden galenischen Formulierungen appliziert: a) 0.01, 0.02 bzw. 0.05 mg Protergurid vermischt mit jeweils 100 mg Granulat in eine Gelatine kapsel gegeben für die p.o. Applikation, b) 0.01 mg Protergurid in 20 ml 0.9%iger physiologischer NaCl-Lösung für die i.v. Applikation.

2.5 Probennahme

Blut: Zu jeweils festgelegten Zeitpunkten wurden 10 ml Blut aus einer peripheren Vene (bei i.v. Gabe nicht am gleichen Arm) entnommen, heparinisiert und bei 4 °C und 3000 x g zentrifugiert. Das abpipettierte Blutplasma wurde tiefgefroren und bis zur Analyse bei -18 °C aufbewahrt.

Urin: Nach spontaner Entleerung der Blase vor der Applikation wurde der 24h-Urin vollständig gesammelt und gut durchmischt. 20 ml des Urins wurden abpipettiert und bei -18 °C aufbewahrt.

2.6 Radioimmunoassay (RIA)

Der Radioimmunoassay beruht auf dem Prinzip der kompetitiven Bindung zweier identischer Substratmoleküle (Antigene) um die Bindungsstelle auf dem Antikörper. Dieser Vorgang ist reversibel und unterliegt damit dem Massenwirkungsgesetz.

Zu einer Serumprobe mit einer unbekannten Menge nicht radioaktiv markierten Antigens wird eine definierte Menge radioaktiv markiertes Antigen und Antiserum (Antikörper) gegeben. Nach einer gewissen Inkubationszeit werden freies und an Antikörper gebundenes Antigen durch geeignete Methoden getrennt und die Radioaktivität im Antikörper-Antigen-Komplex gemessen. Je größer die Konzentration an nicht markiertem Antigen in der Serumprobe ist, um so geringer ist die Radioaktivitätsmenge im Antikörper-Antigen-Komplex. Mit dieser Methode ist es möglich, Stoffe bis in den Pikogrammbereich (10^{-12} g) nachzuweisen.

2.6.1 Prolaktin-RIA

Eine unbekannte Serumprolaktinprobe, ein Anti-Prolaktinserum vom Kaninchen (1. Antikörper) und markiertes Prolaktin- 125 Jod werden in einem Röhrchen gemischt. Während der Inkubationszeit konkurrieren nun die bekannte Menge Prolaktin- 125 Jod mit der unbekannten Menge Serumprolaktin um die Bindungsstellen am Antikörper. Die Trennung zwischen antikörpergebundenem und freiem Prolaktin erfolgt mit einem Anti-Kaninchen-Globulin (2. Antikörper), der gegen den 1. Antikörper gerichtet ist. Das so entstandene Immunpräzipitat wird durch Zentrifugieren vom freien Prolaktin getrennt. Eine Radioaktivitätsmessung vor und nach dem Zentrifugieren ergibt das Verhältnis von freiem zu antikörpergebundenem Prolaktin. Dieses Verhältnis steht in direkter Beziehung zur Prolaktinmenge in der unbekannten Serumprobe. Mit einer Standard-Verdünnungskurve können die Konzentrationen bestimmt werden. Die Normalwerte von Prolaktin bei Männern liegen bei dem von uns verwendeten RIA-System zwischen 2,4 - 12,8 ng/ml. Die unterste Nachweisgrenze liegt bei 1,5 ng/ml.

2.6.2 Wachstumshormon-RIA

Der Wachstumshormonserumspiegel wurde mit einem käuflichen RIA (HGH-KIT-Serono) bestimmt. Der Test liefert wegen seines spezifischen Antiserums sehr gut reproduzierbare Resultate. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 0.2 - 0.4 ng/ml.

2.6.3 Cortisol-RIA

Cortisol wurde mit einem käuflichen RIA der Firma Diagnostic Products Corporation bestimmt. Diese sehr empfindliche Methode zeigt eine gute Reproduzierbarkeit. Die Seren werden in Citrat-Puffer verdünnt, wobei gleichzeitig das Cortisol vom Transportprotein getrennt und die Bindungsfähigkeit des im Test verbleibenden Transcortin gehemmt wird.

Folgende Cortisol-Konzentrationen sind von verschiedenen Laboratorien im Serum bzw. Plasma festgestellt worden:

Gesunde Normalpersonen

vormittags:	138 - 690 nmol/l
nachmittags:	55 - 331 nmol/l

2.6.4 Protergurid-RIA

1. Serum (0,4 ml) wird mit 0,2 ml Wasser verdünnt und mit 2,5 ml Diäthyläther extrahiert. Nach Zentrifugieren und Gefrieren der Wasserphase wird die organische Phase dekantiert und unter Stickstoffstrom bis zur Trocknung eingengt.
2. Der Rückstand wird in 0,8 ml BSA-Puffer (Bovines Serum-Albumin) aufgenommen und gelöst. In dem gleichen Puffer (0,8 ml) wird eine Standardkurve mit verschiedenen Protergurid-Werten erstellt (0,022, 0,044, 0,088, 0,132, 0,22, 0,352, 0,572, 0,88 pMol/Ansatz).
3. Zu allen Röhrchen (Proben) werden 0,1 ml Tracerlösung (^3H -Protergurid) in Puffer (5000 dpm) und 0,1 ml Antiserum gegeben. Nun wird der Inhalt sorgfältig gemischt und für 16 Stunden bei 4 °C inkubiert. Leerwerte und Gesamtaktivität werden dann durch Messung von 0,9 ml Puffer und 0,1 ml Tracerlösung ermittelt.
4. Nach der Inkubation wird die Trennung des gebundenen und freien Antigens mit einer 0,25%igen Aktivkohlesuspension im Eisbad durchgeführt. Hierdurch wird der AG/AK-Komplex an die Kohle gebunden. Die Restaktivität wird nach Dekantieren des Überstandes in Zählröhrchen und unter Zugabe von 10 ml Picofluor im Flüssigkeitsszintillationszähler gemessen. Anhand der Eichkurve werden nun die einzelnen Protergurid-Werte bestimmt.
5. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 10 pg/ml.

2.7 Untersuchungsablauf der Vorstudie

In einer offen angelegten Vorstudie mit 3 männlichen Probanden sollte zunächst unter Berücksichtigung von auftretenden Nebenwirkungen die ungefähre Dosierungshöhe für die folgenden zwei Studien bestimmt werden.

Ferner zeigten die erhobenen Meßparameter erste Ergebnisse zu der zu erwartenden Kinetik sowie zu Protergurid-bedingten Prolaktinspiegelveränderungen. Bei mehrfach behandelten Probanden (Proband 1 zweimal, Proband 2 viermal) lagen zwischen den Dosierungen jeweils fünftägige Abstände. Es wurde mit der oralen Einnahme begonnen. Die Dosierung ergab sich aus den tierexperimentellen Vorhersagen, dem Vergleich zu bekannten wirksamen Dosierungen von Lisurid (0.2 mg p.o., 0.025 mg i.v.) sowie aus allerersten Einnahmen mit noch niedrigerer Dosierung, bei denen keine Effekte feststellbar waren.

Die einzelnen i.v. bzw. p.o. Dosierungen und die Zeiten der Probennahmen, die zum Teil von der klinischen Wirkung abhängig gemacht wurden, sind Tabelle 4 zu entnehmen. Zu bemerken ist, daß sich bei Proband 1 und 2 mit 0.05 mg Protergurid und bei Proband 2 mit 0.1 mg Protergurid durch Substanzrückbestimmung der verwendeten Kapseln ein wahrer Substanzgehalt von 0.048 mg bzw. 0.102 mg Protergurid ergab. Wirkstoffspiegel der Vorstudie siehe Anhang Tabelle I.

Tabelle 4:

Proband	Dosierung	Zeitpunkt der Probennahme
1	0.01 mg Protergurid i.v.	0', 2', 5', 10', 20', 30', 45', 60', 90', 2h, 4h
1	0.05 mg Protergurid p.o.	0', 60', 2h, 3h, 4h, 5h, 5h 50'
2	0.005 mg Protergurid i.v.	0', 2', 5', 10', 20', 30', 45', 60', 2h
2	0.02 mg Protergurid i.v.	0', 2', 5', 10', 20', 30', 45', 90', 2h, 4h
2	0.05 mg Protergurid p.o.	0', 60', 2h, 3h, 4h, 5h, 6h
2	0.1 mg Protergurid p.o.	0', 20', 30', 60', 2h, 3h, 4h, 5h, 5h 50', 7h 20', 21h, 26h
3	0.01 mg Protergurid i.v.	0', 2', 5', 10', 20', 30', 45', 60', 90', 2h, 3h

2.8 Untersuchungsablauf der 1. Studie

In einer offenen, kontrollierten Studie bekamen 8 männliche Probanden in jeweils zwei Vierergruppen 0.05 mg Protergurid in Form einer Kapsel verabreicht. Wie bei der Vorstudie lag auch hier der wahre durch Substanzrückbestimmung festgestellte Proterguridgehalt bei 0.048 mg.

Zeiten der Probennahmen:

0.05 mg Protergurid p.o.: Vorwert 0', 15', 30', 45', 60', 90', 2h,
2H 30', 3h, 4h, 6h, 8h, 12h, 16h, 20h,
24h, 36h, 48h

Nach Legen einer Dauerkanüle in eine Armvene und anschließendem Standardfrühstück wurde die Substanz verabreicht. Gemäß dem vorgegebenen Plan wurden über die Dauerkanüle Blutproben genommen. Zwischen den Probenahmen wurden die Probanden zu subjektiven Wirkungen bzw. Nebenwirkungen befragt. Die ersten 24 h nach Substanzgabe verbrachten die Probanden unter ärztlicher Kontrolle. Nach der 24h-Probennahme hatten sie lediglich zu zwei weiteren Probennahmen (36 h und 48 h) sowie zu einer anschließenden Nachuntersuchung zu kommen.

3 Wochen später folgte für dieselben 8 Probanden (ebenfalls in einer offenen kontrollierten Studie) die i.v. Gabe von 0.01 mg Protergurid in 20 ml physiologischer Kochsalzlösung.

Zeiten der Probennahmen:

0.01 mg Protergurid i.v.: Vorwert 0', 5', 10', 20', 30', 45', 60',
90', 2h, 3h, 5h, 6h, 8h, 10h, 12h, 24h,
36h, 48h

Wie bei dem p.o. Versuch wurde auch hier nach Legen einer Dauerkanüle und Standardfrühstück die Substanz gegeben. Dabei sollte darauf geachtet werden, die gelöste Substanz in den zur Probennahme kontralateralen Arm zu injizieren. Die Probandenbefragung und eine ärztliche Kontrolle über

24 h entsprachen den Versuchsbedingungen nach oraler Gabe. Sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Medikamentengabe wurde der 24-h-Urin gesammelt. Wirkstoffspiegel der 1. Studie siehe Anhang, Tabelle IIa, und b.

2.9 Untersuchungsablauf der 2. Studie

Protergurid wurde 8 männlichen Probanden (2 Vierergruppen) randomisiert (Randomisierungsplan Tab. 5) in aufsteigenden Dosierungen von 0.01, 0.02 und 0.05 mg unter Doppelblind-Bedingungen, plazebokontrolliert im Vergleich in Kapselform verabreicht. Durch Substanzrückbestimmung der verwendeten Kapseln ergab sich ein wahrer Substanzgehalt von 0.009, 0.022 bzw. 0.048 mg Protergurid. Die Versuchsbedingungen entsprachen denen von Studie 1. Die Probanden verbrachten die ersten 12 h p. appl. unter ärztlicher Kontrolle. Nach I., II. und III. Versuchstag fand für alle 8 Probanden jeweils eine Zwischenuntersuchung statt; nach dem IV. Versuchstag wurde die 2. Studie mit einer Nachuntersuchung aller 8 Probanden abgeschlossen. Gleichzeitig mit den Blutabnahmen wurde der Blutdruck gemessen und die Pulsfrequenz kontrolliert (3 min in Ruhe, 10 min stehend). Jeweils 2 h nach Medikamenteneinnahme sollte ein EKG abgeleitet werden. Zwischen den Probennahmen wurden die Probanden zu subjektiven Wirkungen bzw. Nebenwirkungen befragt, um anschließend in einer DOTES-Skala erfaßt zu werden. Nach Medikamentengabe sollte wie in Studie 1 der 24-h-Urin gesammelt werden. Zwischen den Versuchstagen lag eine wash-out-Phase von mindestens 2 Tagen.

Zeiten der Probennahmen:

Aufsteigende Dosierungen von 0.01, 0.02 und 0.05 mg Protergurid p.o.:

Vorwert 0', 1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 10h, 12h, 24h, 48h

Tabelle 5: Randomisierungsplan (Protergurid, Dosierung in mg)

Proband	Tag I	Tag II	Tag III	Tag IV
1	0.01	0.02	Plazebo	0.05
2	0.01	0.02 *	0.05 *	Plazebo *
3	0.01	Plazebo	0.02	0.05
4	0.01	Plazebo	0.02	0.05
5	Plazebo	0.01	0.02	0.05
6	0.01	0.02	Plazebo	0.05
7	0.01	0.02	0.05	Plazebo
8	Plazebo	0.01	0.02	0.05
2 offen	0.01	Plazebo	0.01	0.003

* vorgesehene Dosierung

2.10 Pharmakokinetische Auswertung (Vorstudie und 1. Studie)

Der Protergurid-Plasmaspiegel wurde in Vorstudie und 1. Studie radioimmunologisch bestimmt. Die Darstellung der Konzentrations(C)-Zeit(t)-verläufe erfolgte semilogarithmisch ($\log C$ gegen t). Durch Regressionsrechnung der erkennbaren linearen Abschnitte in den Zeitverlaufskurven erfolgte die Bestimmung der Parameter der einzelnen Distributions- bzw. Eliminationsphasen nach der Abschälmethode (Schnelle und Garrett 1973). Die Verteilungsvolumina der einzelnen Phasen wurden durch Division der applizierten Dosis (D) durch die fiktive Anfangskonzentration (C_0) bestimmt ($V = D/C_0$). Durch Verlängerung der Geraden (Extrapolation) in der halblogarithmischen Darstellung bis zum Schnittpunkt mit der Ordinate $t = 0$ ergibt sich jene Konzentration C_0 . Bezieht man das Verteilungsvolumen auf das Körpergewicht, so erhält man den Distributionskoeffizienten $\Delta = V_D/KG$. Das Verteilungsvolumen multipliziert mit der Eliminationskonstanten (K_2) führt zur totalen Clearance, d.h., es wird damit das Plasmavolumen angegeben, welches pro Zeiteinheit von der betreffenden Substanz geklärt wird ($Cl_{tot} = K_2 \cdot V_D$ oder $Cl_{tot} = D/FUK$).

FUK, die Fläche unter dem Wirkstoffspiegel, berechnet sich nach der Trapezregel. Die Berechnung der Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe erfolgt durch einen Vergleich der Flächen unter dem Wirkstoffspiegel (FUK) nach der Formel:

$$\% \text{ BV} = \frac{\text{FUK p.o.}}{\text{FUK i.v.}} \times \frac{\text{Dosis i.v.}}{\text{Dosis p.o.}} \times 100$$

2.11 Auswertung auf Herz- und Kreislauf-Parameter (2. Studie)

Ein EKG, abgeleitet jeweils 2 h nach Medikamenteneinnahme und verglichen mit dem EKG der Voruntersuchung, sollte dem Ausschluß möglicher Reizleitungs- und besonders Rhythmusstörungen dienen. Gleichzeitig mit den Blutabnahmen wurden durch ein automatisches Blutdruckmeßgerät (siehe 2.3) Blutdruck und Pulsfrequenz bestimmt. Dabei sollte ein unter Umständen auftretender orthostatischer Blutdruckabfall erkannt werden.

Nach dem Verhalten von Pulsfrequenz und Blutdruck im Schellongschen Stehversuch kann man verschiedene Formen der hypotonen Kreislaufdysregulation unterscheiden. Zunächst wird dabei Pulsfrequenz und Blutdruck 3 min in Ruhe (d.h. liegend) und anschließend 10 min stehend gemessen. Man unterscheidet 4 Typen der hypotonen Kreislaufdysregulation (HKD):

- a) Sympathikusbetonte HKD = häufigster Typ (2/3 aller Fälle): Im Schellong-Test Abnahme des systolischen Blutdrucks, Anstieg des diastolischen Blutdrucks, Anstieg der Pulsfrequenz um mehr als 16/min.
- b) Dynamisch-labile HKD: Sehr rascher Wechsel der Blutdruckwerte zwischen normo-, hypo- und hypertonen Werten (sowohl systolisch als auch diastolisch).
- c) Hyposympathikotone HKD: Anstieg des diastolischen, Abfall des systolischen Blutdrucks, nur vorübergehend geringer Pulsanstieg.

- d) Asympathikotone HKD: Absinken des systolischen und diastolischen Blutdrucks, Absinken auch der Pulsfrequenz.

Für die Auswertung der Kreislaufparameter nach 0.01, 0.02 und 0.05 mg Protergurid war der Vergleich zu den jeweiligen Werten nach Plazebo wesentlich. Verglichen wurden jeweils die Ruhewerte, die dem Mittelwert von drei Messungen in Ruhe entsprachen, sowie die 2'-, 6'- und 10'-Werte im Stehen für diastolischen, systolischen, mittleren arteriellen Druck und für die Pulsfrequenz. Bei allen 8 Probanden war der Schellongsche Stehversuch nach Plazebo o.B.

Ein nach Protergurid-Applikation veränderter Orthostaseversuch sollte jedoch nicht in das Typenschema der hypotonen Kreislaufdysregulation eingeordnet werden.

3 ERGEBNISSE

3.1 Vorstudie

3.1.1 Kinetik

Nach intravenöser Gabe von 0.005, 0.01 ($n = 2$) und 0.02 mg Protergurid wurden bereits 2 min nach Beendigung der kurzen Infusion von 2 - 4 min Konzentrationsmaxima von 240, 139/240 und 622 pg/ml im Plasma gemessen, die jedoch sehr schnell auf niedrigere Werte abfielen. Die Halbwertszeiten lagen zwischen 20 - 85 min. Bei Proband 1 und 3, die beide je 0.01 mg Protergurid bekamen, fielen die individuell stark differierenden Flächen unter den Wirkstoffspiegeln (FUK) auf. Die Analyse der FUK bei Proband 2 (mit 0.005 und 0.02 mg behandelt) zeigte eine lineare Abhängigkeit zur Dosierung der Substanz. Der Mittelwert der totalen Clearance (Cl_{tot}), berechnet aus den vier i.v. Dosierungen, lag bei 1038 ± 232 ml/min bzw. 12 ± 2 ml/min/kg (Mittelwert $\pm$ S.E.M.). Abhängig von der einzelnen FUK ergab sich nach p.o. Gabe von 0.05 mg (Proband 2), 0.1 mg (Proband 2) und 0.05 mg (Proband 1) eine Bioverfügbarkeit von 38 % (0.05 mg bei Proband 2) bzw. 98 % (0.1 mg bei Proband 2) und 18 % (0.05 mg bei Proband 1) (Tab. 6).

Tab. 6: Kinetikdaten der Vorstudie
 C_{max} : maximaler Wirkstoffspiegel
 t_{max} : Zeitpunkt des maximalen Wirkstoffspiegels
FUK: Fläche unter der Wirkstoffspiegelkurve

Proband Nr.	1	1	2	2	2	2	3
Applikation	i.v.	p.o.	i.v.	i.v.	p.o.	p.o.	i.v.
Dosis [mg]	0.01	0.05	0.005	0.02	0.05	0.1	0.01
C_{max} [pg/ml]	139	40	240	622	84	499	240
t_{max} [min]	2	60	2	2	120	30	2
Halbwertszeit [min]	20	100	52	85	-	130	50
FUK [ng $\times$ min/ml]	6	5,1	4,84	22,6	19,3	105	17,7
Bioverfügbarkeit	100%	18%	100%	100%	38%	98%	100%

3.1.2 Wirkung und Verträglichkeit

Bei 0.005 mg Protergurid i.v. (Proband 2) und 0.01 mg Protergurid i.v. (Proband 1 und Proband 3) trat lediglich in der ersten Stunde eine vorübergehende leichte Müdigkeit bzw. Sedation ein. Proband 1 bemerkte zusätzlich einen Singultus. Nach 1 h fühlten sich alle drei Probanden bereits symptomfrei. Die i.v. Gabe von 0.02 mg Protergurid (Proband 2) führte dagegen zu einer länger anhaltenden Müdigkeit (bis zu 3 h p. appl.); dazu kamen Symptome, wie Benommenheit, Wärme- und Kältegefühl, Schweißausbruch, Übelkeit und Schwindel beim Stehen. Die Übelkeit nahm beim Hinlegen des Probanden ab. Die zwei mit 0.05 mg Protergurid p.o. behandelten Probanden bemerkten bereits in der ersten Stunde Substanzwirkungen, wobei besonders die Müdigkeit (bei Proband 1 bis zu 4 h, bei Proband 3 bis zu 5 h) sehr lange anhielt. Dazu bekamen die beiden Probanden in den ersten zwei Stunden Symptome, wie Wärmegefühl, Benommenheit, behinderte Nasenatmung und Kopfschmerzen. Proband 1 berichtete zusätzlich über eine Konzentrationsbeeinträchtigung und Singultus, während Proband 2 eine leichte Übelkeit verspürte.

Nach p.o. Gabe von 0.1 mg Protergurid (Proband 2) traten die ersten Symptome in der zweiten Stunde in Form von Wärmegefühl, Benommenheit, Schwitzen und Bewegungsverlangsamung auf; dazu kamen in der dritten Stunde Übelkeit und Brechreiz. Ein bei diesem Probanden durchgeführter Orthostaseversuch zeigte starke Substanzwirkung. Der Blutdruck sank im Stehen stark ab, während die Pulsfrequenz anstieg:

		RR	Puls
Orthostaseversuch	im Liegen	123/71	61
	im Stehen	85/64	80

Wegen der nicht nachlassenden Übelkeit und des Blutdruckabfalls im Stehen wurde der Dopaminantagonist Sulpirid (25 mg Sulpirid i.m.) 5 h 20' p. appl. gegeben. 15 min danach verspürte Proband 2 bereits eine deutliche Symptomlinderung und war nach weiteren 25 min symptomfrei. Sulpirid erwies sich damit als Gegenmittel. Wirkungen und Nebenwirkungen der Vorstudie siehe Tabelle 7.

Tab. 7:

Zeitliche Verteilung von Wirkungen und Nebenwirkungen der Vorstudie

Zeit p. appl.	0 - 1 h	1 - 2 h	2 - 3 h	3 - 4 h	4 - 5 h	5 - 6 h
Proband 2 0,005 mg i.v.	leichte Müdigkeit	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
Proband 1 0,01 mg i.v.	leichte Müdigkeit leichte Sedation Singultus	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
Proband 3 0,01 mg i.v.	leichte Müdigkeit leichte Sedation	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
Proband 2 0,02 mg i.v.	Benommenheit Müdigkeit Wärmegefühl Kältegefühl Schweißausbruch Übelkeit Schwindel beim Stehen	Müdigkeit Kältegefühl Orthostaseversuch: 1.min keine Übelkeit 2.min leichte Übelkeit Übelkeit im Liegen rückläufig	Müdigkeit	o.B.	o.B.	o.B.
Proband 1 0,05 mg p.o.	Kopfschmerzen Konzentrations- beeinträchtigung Singultus	Wärmegefühl Benommenheit behind. Nasenatmung Müdigkeit Singultus	leichte Müdigkeit	leichte Müdigkeit	o.B.	o.B.
Proband 2 0,05 mg p.o.	Wärmegefühl Benommenheit	Wärmegefühl Benommenheit behind. Nasenatmung Müdigkeit Kopfschmerzen Übelkeit	Müdigkeit	Müdigkeit	leichte Müdigkeit	o.B.
Proband 2 0,1 mg p.o.	o.B.	Wärmegefühl Benommenheit Schwitzen Bewegungsverlangsamung	Übelkeit Brechreiz	Benommenheit Müdigkeit verwaschene Sprache Orthostaseversuch: Abbruch wegen Übelkeit (im Liegen) rückläufig	Orthostaseversuch: Abbruch wegen Übelkeit im Liegen rückläufig Puls Liegen 122/71 Stehen 85/64	Orthostaseversuch: Abbruch wegen Übelkeit Sulpiridgabe 5h20' Symptomfreiheit 6h

Aufgrund dieser Vorergebnisse wurde für die folgenden zwei Studien eine Maximaldosis von 0.01 mg Protergurid für die i.v. Applikation und eine Maximaldosis von 0.05 mg Protergurid für die p.o. Applikation festgelegt.

3.1.3 Prolaktinspiegel

In Abbildung 2 sind drei Prolaktinspiegelverläufe von Proband 2 dargestellt.

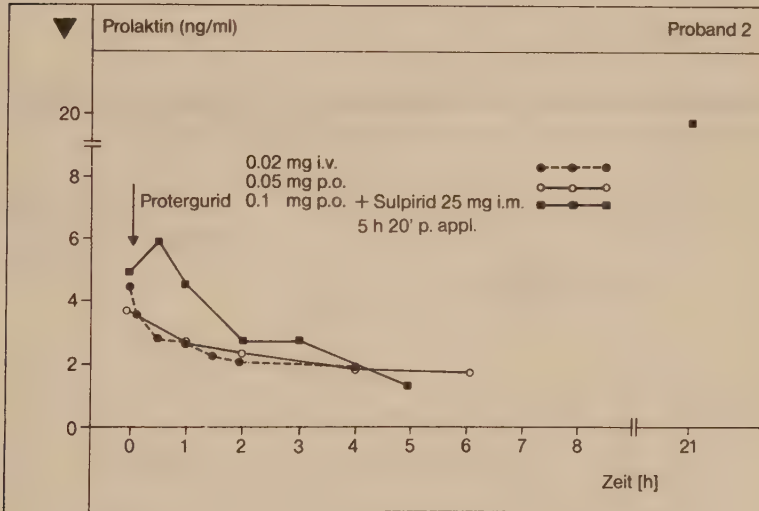


Abb. 2: Verlauf der Prolaktinserumspiegel von Proband 2 (Vorstudie) nach 0.02 mg Protergurid i.v. und 0.05 mg bzw. 0.1 mg (+ 25 mg Sulpirid 5 h 20' p. appl.) Protergurid p.o.

Die Prolaktinspiegel blieben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums bei allen drei Dosierungen gesenkt. Während sich nach 0.05 mg Protergurid p.o. und 0.02 mg Protergurid i.v. ein sehr ähnlicher Kurvenverlauf ergab, führten 0.1 mg Protergurid p.o. ausgehend von höheren Anfangswerten 5 h p. appl. zu einer stärkeren Prolaktinspiegelabnahme. 21 Stunden nach 0.1 mg Protergurid p.o. wurde verglichen mit den Ausgangswerten ein sehr hoher Prolaktinwert von 18 ng/ml gemessen, der im Zusammenhang mit der Sulpiridgabe (5h 20' p. appl.) gesehen werden muß.

3.2 1. Studie

3.2.1 Kinetik

Die Mittelwertsverläufe der Plasmaspiegel nach Gabe von 0.01 mg i.v. und 0.05 mg Protergurid p.o. sind in Abbildung 3 dargestellt.

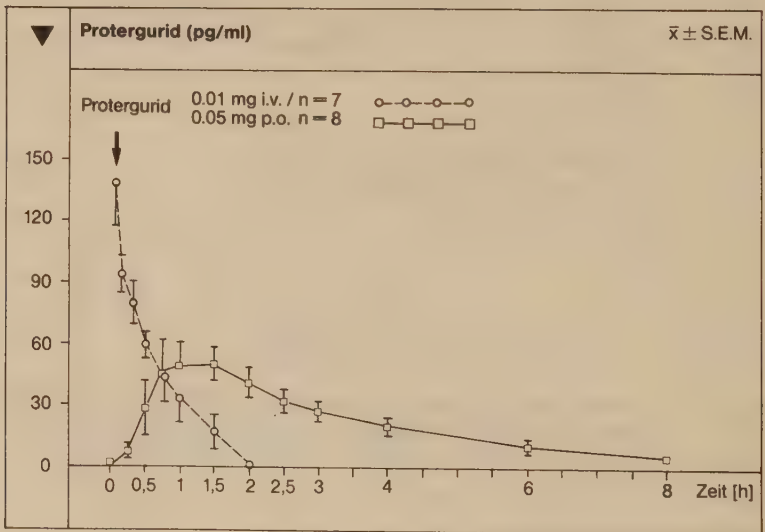


Abb. 3: Mittelwertsverläufe ($\pm$ S.E.M.) der Plasmaspiegel nach 0.01 mg Protergurid i.v. und 0.05 mg Protergurid p.o.

Bei Proband 5 wurden nach 0.01 mg Protergurid i.v. sehr niedrige Wirkstoffspiegel gefunden, die auf einen niedrigen Gehalt der Charge oder eine unvollständige Applikation schließen lassen, so daß diese Werte in den Kinetikberechnungen unberücksichtigt blieben.

Die erste Probennahme 5 min nach der Injektion (Injektionsdauer 2 - 4 min) von 0.01 mg Wirksubstanz ergab mit 144 ± 51 pg/ml (Mittelwert $\pm$ S.D.; $n = 7$) das Konzentrationsmaximum des Wirkstoffspiegelverlaufs. Nach zwei Stunden war bei keinem der Probanden Protergurid im Plasma nachweisbar. In der halblogarithmischen Darstellung kann man erkennen, daß die Konzentrationsabnahme der Substanz im Plasma in zwei Phasen (α , β ; siehe Abb. 4) erfolgt.

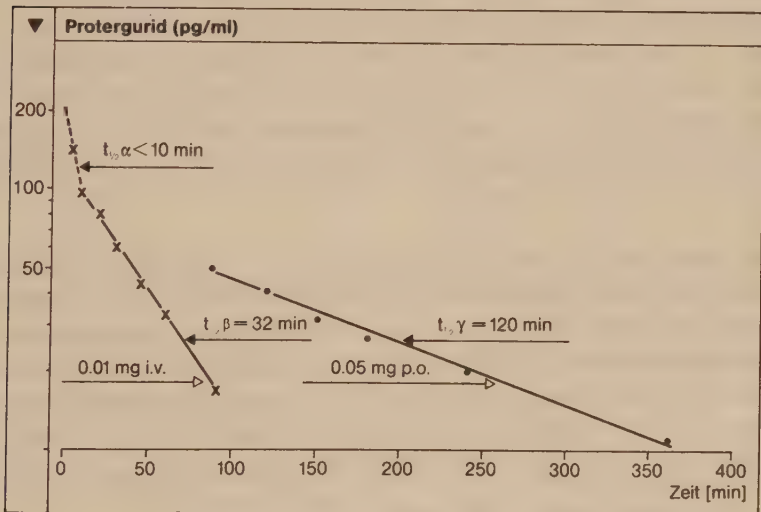


Abb. 4: Semilogarithmische Darstellung der Proterguridplasmaspiegel nach 0.01 mg Protergurid i.v. und 0.05 mg Protergurid p.o.

Die α -Phase konnte nur schlecht dargestellt werden. Die Halbwertszeit wurde auf < 10 min geschätzt. Bei der β -Phase konnte eine Halbwertszeit von 32 min ermittelt werden. Die Verteilungsvolumina wurden für die α -Phase mit $V_{D\alpha} = 50$ l (0,7 l/kg) und für die β -Phase mit $V_{D\beta} = 83$ l (1,1 l/kg) berechnet. Die acht Einzelwerte sowie die Mittelwerte von FUK und Cl_{tot} sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Die Wirkstoffspiegelverläufe nach oraler Gabe von 0.05 mg Protergurid zeigten große interindividuelle Unterschiede zwischen den 8 Probanden. Das Konzentrationsmaximum von 66 ± 34 pg/ml (Mittelwerte $\pm$ S.D.; $n = 8$) wurde $1,3 \pm 0,1$ h p. appl. (Mittelwert $\pm$ S.D.; $n = 8$) gemessen. In der halblogarithmischen Darstellung kann man eine dritte Verteilungsphase mit einer Halbwertszeit von $t_{1/2\gamma} = 2$ h (γ ; siehe Abb. 4) erkennen. Die Abnahme der Konzentration von Protergurid im Plasma nach p.o. Gabe war im Vergleich zu 0.01 mg Protergurid i.v. deutlich verzögert (siehe Abb. 3). Bei einer durchschnittlichen FUK von $10,6 \pm 4,5$ ng $\times$ min/ml (Mittelwert $\pm$ S.D.; $n = 8$) ergab sich unter Berücksichtigung des i.v. FUK (Formel siehe 2.10) eine Bioverfügbarkeit von 62 ± 40 % (Mittelwert $\pm$ S.D.; $n = 7$). Alle Ergebnisse der Kinetikparameter für die 1. Studie sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Der sowohl beim intravenösen als auch peroralen Teil der Studie gesammelte 24-Stunden-Urin wurde radioimmunologisch auf den Proterguridgehalt analysiert. Dabei ergaben sich bei allen 8 Probanden relativ gleiche Ausscheidungsmengen an radioimmunologisch reagierendem Protergurid bzw. dessen Stoffwechselprodukten (Tab. 9). Die ausgeschiedenen Mengen wurden in Prozent der verabreichten Dosierung angegeben; $1,1 \pm 0,2$ % nach i.v. Gabe und $0,25 \pm 0,03$ % nach p.o. Gabe (Mittelwert $\pm$ S.D.; $n = 8$).

Tab. 8: Kinetikdaten der 1. Studie

C_{max}: maximaler Wirkstoffspiegel
 t_{max}: Zeitpunkt des maximalen Wirkstoffspiegels
 FUK: Fläche unter der Wirkstoffspiegelkurve
 Cl_{tot}: Gesamtclearance

Proband Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	$\bar{x} \pm S.D.$
0.01 mg i.v.									
C _{max} [pg/ml]	107	124	176	161	42	99	101	237	144 ± 51 ¹⁾
t _{max} [min]	5	5	5	5	20	5	20	5	7.1 ± 5.7 ¹⁾
t _{1/2α} [min]									10 ²⁾
t _{1/2β} [min]									32 ²⁾
FUK [ng × min/ml]	4.3	2.5	6.4	3.2	1.1	3.0	5.8	3.2	4.1 ± 1.5 ¹⁾
Cl _{tot} [ml/min/kg]	33	52	18	49	103	42	23	44	37 ± 13 ¹⁾
0.05 mg p.o.									
C _{max} [pg/ml]	82	126	32	98	37	57	34	66	66 ± 34
t _{max} [min]	90	45	90	45	60	90	120	90	78.8 ± 26.3
t _{1/2γ} [min]									120 ²⁾
FUK [ng × min/ml]	8.8	14.3	10.6	19.0	10.5	10.6	4.4	6.9	10.6 ± 4.5
Bioverfügbarkeit	41	113	33	118		70	15	43	62 ± 40 ¹⁾

1) berechnet ohne Proband 5

2) berechnet aus den Wirkstoffspiegelmittelwerten

Tab. 9: Ausgeschiedene Mengen an radioimmunologisch reagierendem Protergurid im 24-Stunden-Urin in Prozent der verabreichten Dosierung

Applikation % verabreichte Dosierung	0.01 mg i.v.	0.05 mg p.o.
Proband 1	0.9	0.25
2	0.86	0.30
3	1.33	0.24
4	0.91	0.22
5	1.25	0.24
6	0.92	0.23
7	1.27	0.31
8	0.99	0.23
$\bar{x} \pm S.D.$	1.1 ± 0.2	0.25 ± 0.03

3.2.2 Wirkungen bzw. Nebenwirkungen

Eine müdigkeits- bzw. schlafinduzierende Wirkung wurde in beiden Versuchsteilen bei allen 8 Probanden festgestellt (i.v. 30 min bis 1 h p. appl. und p.o. 1 bis 2 h p. appl.).

Das i.v. zugeführte Protergurid (0.01 mg) verursachte außerdem bei 3 Probanden nach 30 min - 1 h ein Kältegefühl, bei jeweils einem Probanden nach 30 min - 1 h einen trockenen Mund und behinderte Nasenatmung und bei einem weiteren Probanden nach 0 - 30 min Konzentrationsschwierigkeiten. In dem Zeitraum 8 - 12 h p. appl. gaben 5 Probanden leichten Kopfschmerz an, der sie jedoch nicht wesentlich beeinträchtigte.

Die perorale Substanzzufuhr von 0.05 mg Protergurid hatte ein deutlich größeres Wirkungs- bzw. Nebenwirkungsspektrum zur Folge. Die ersten Symptome traten hier im Vergleich zu 0.01 mg Protergurid i.v. 30 min

später auf. Neben der Müdigkeit wurden besonders häufig genannt: behinderte Nasenatmung von 3 Probanden nach 2 - 3 h, Benommenheit von 5 Probanden nach 30 min - 2 h und Wärmegefühl von 3 Probanden nach 30 min - 1 h. Außerdem stellten 2 Probanden nach 1 - 3 h ein Kältegefühl, 2 Probanden nach 2 - 3 h vermehrten Speichelfluß und 2 Probanden ein Gefühl von schwerer werdenden Armen nach 1 - 2 h fest. 3 Probanden gaben Übelkeit nach 2 - 4 h an, die bei Proband 4 zum Erbrechen führte, bei Proband 6 lediglich von Kaltschweißigkeit und Schwindelgefühl im Stehen nach 3 - 6 h begleitet war. Auch nach Protergurid p.o. traten Kopfschmerzen bei 2 Probanden erst relativ spät (8 - 12 h p. appl.) auf.

Bei Proband 4 wurde der p.o. Versuch nach 2 h 15' mit 25 mg Sulpirid i.m. wegen plötzlich eintretender Übelkeit mit Magenkrämpfen und anschließendem Erbrechen abgebrochen. Zusätzlich war zu dieser Zeit der Blutdruck stark abgefallen (RR 93/49). Mit Sulpirid konnten diese starken Nebenwirkungen aufgehoben werden. Nach 15 min verspürte der Proband bereits eine deutliche Besserung der Übelkeit und der damit verbundenen Zeichen.

Entsprechend dem zeitlichen Verlauf von aufgetretenen Wirkungen bzw. Nebenwirkungen sind alle 8 Probanden (von Proband 1 bis Proband 8) in Tabelle 10 eingetragen.

Die Häufigkeit der aufgetretenen Einzelsymptome (sowohl für Protergurid i.v. wie für Protergurid p.o.) geht aus Tabelle 11 hervor.

Mit Ausnahme der Kopfschmerzen, die deutlich nach dem Wirkstoffspiegelmaximum einsetzten (Abb. 5 und 6) war das Auftreten der anderen Symptome regelmäßig mit einem hohen Wirkstoffspiegel verbunden. Im Anhang sind die Wirkstoffspiegelverläufe mit den zugeordneten Symptomen dargestellt (Anhang, Abb. 1a-h, 2a-h).

Aus Tabelle 12 ist zu entnehmen, daß bei den einzelnen Behandlungen die Probanden sehr unterschiedlich von Wirkungen bzw. Nebenwirkungen betroffen waren.

Tab. 10: Zeitliche Verteilung von subjektiven Symptomen der 1. Studie

0.01 mg Protergurid i.v.									
Zeit [h] p.appl.	0'-30'	30'-1h	1h-2h	2h-3h	3h-4h	4h-5h	5h-6h	6h-8h	mehr als 8h
Symptome									
Müdigkeit	1,3,6	1,2,3,4, 5,6,7,8	1,3,4,6 7,8	1,2,3,4 6,7,8	1,7		5		
Kopfschmerzen							2	2	1,2,6,7,8 (alle 8-12h p.a.)
Völlegefühl	3	1,3,6							
trockener Mund		3							
behinderte Nasenatmung		1							
Konzentrations- schwierigkeiten	6								
0.05 mg Protergurid p.o.									
	0'-30'	30'-1h	1h-2h	2h-3h	3h-4h	4h-5h	5h-6h	6h-8h	mehr als 8h
Müdigkeit		6	1,2,3,4, 5,6,7,8	1,2,3,5, 6,7,8	3,4,7,8	1,3,4,5	1,3,4,5 6	3,6,7	
Benommenheit	1	1,2,3,4	1,2,6	3,6					
behinderte Nasenatmung			3	1,2,3					
Wärmegefühl		1,3,4		4					
Kopfschmerzen				3	6				5,6 (alle 8-12h p.a.)
Übelkeit				1,4	6	6	6		
Kältegefühl			6	3					
vermehrter Speichelfluß				1,3					
Arme werden schwer			1,2						
Erbrechen				4					
Schwindel					6	6	6		
Kaltschweißigkeit					6	6	6		

1 - 8 = Proband Nr. 1 - 8

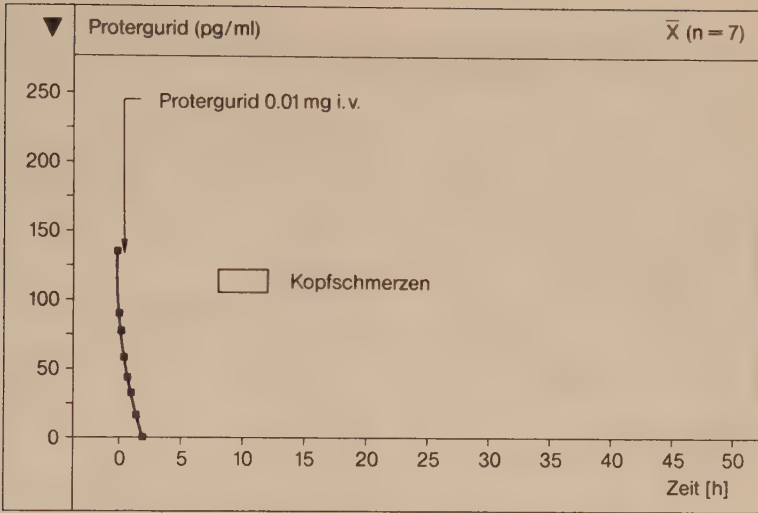


Abb. 5: Kopfschmerzen nach 0.01 mg Protergurd i.v. in Abhängigkeit vom Protergurdplasma Spiegel

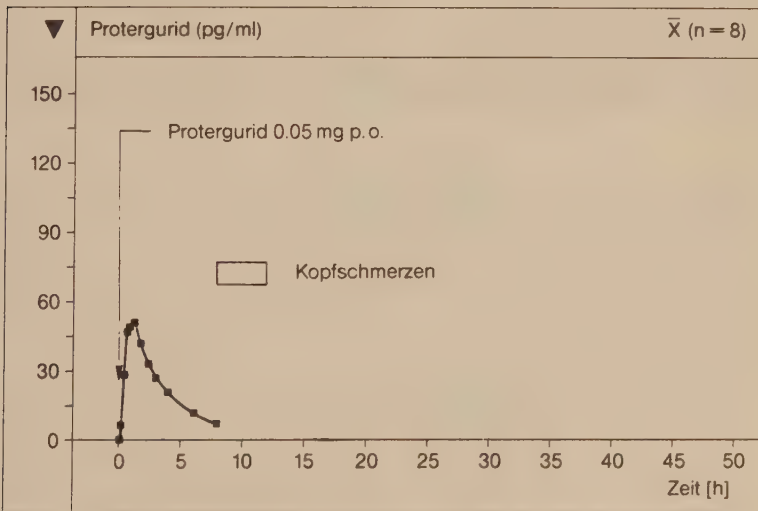


Abb. 6: Kopfschmerzen nach 0.05 mg Protergurd p.o. in Abhängigkeit vom Protergurdplasma Spiegel

Tab. 11: Häufigkeit der genannten Einzelsymptome nach 0.01 mg Protergurid i.v. und 0.05 mg Protergurid p.o.

Protergurid 0.01 mg i.v.		Protergurid 0.05 mg p.o.	
Symptome	Häufigkeit	Symptome	Häufigkeit
Müdigkeit	8	Müdigkeit	8
Kopfschmerzen	5	Benommenheit	5
Kältegefühl	3	behinderte Nasenatmung	3
trockener Mund	1	Wärmegefühl	3
behinderte Nasenatmung	1	Kopfschmerzen	3
Konzentrations- schwierigkeiten	1	Übelkeit	3
		Kältegefühl	2
		vermehrter Speichelfluß	2
		Arme werden schwer	2
		Erbrechen	1
		Schwindel	1
		Kaltschweißigkeit	1

Tab. 12: Anzahl aller Symptome bezogen auf den einzelnen Probanden nach 0.01 mg Protergurid i.v. und 0.05 mg Protergurid p.o.

Proband Nr.	Anzahl der Symptome	
	i.v.	p.o.
1	4	7
2	2	4
3	3	7
4	1	5
5	1	2
6	4	7
7	2	1
8	2	1

Insbesondere nach 0.05 mg Protergurid p.o. ergaben sich deutliche Unterschiede, einerseits in der Anzahl der Symptome (Proband 1 mit 7 Symptomen und Proband 7 mit 1 Symptom), andererseits aber auch im Verlauf der einzelnen Wirkstoffspiegel (Anhang Abb. 2a und 2g). Der Versuch, eine Abhängigkeit zwischen Anzahl und Dauer der Symptome sowie Verlauf des Wirkstoffspiegels zu finden, führte zu keinem Ergebnis. So hatte z.B. Proband 1 nach 0.01 mg Protergurid i.v. mit 4 Symptomen einen ähnlichen Wirkstoffspiegelverlauf wie Proband 7 mit nur 2 Symptomen (Anhang, Abb. 1a und 1g) und Proband 5 nach 0.05 mg Protergurid p.o. mit 2 Symptomen einen ähnlichen Wirkstoffspiegelverlauf wie Proband 3 mit 7 Symptomen (Anhang, Abb. 2c und 2e).

3.2.3 Prolaktinspiegel

Da anhand der Wirkstoffspiegel (Anhang, Tab. II b) angenommen werden konnte, daß bei Proband 5 die Injektion von 0.01 mg Protergurid nicht vollständig war, wurden die Mittelwerte der Prolaktinkonzentrationen im Plasma für $n = 7$, d.h. ohne Proband 5, gegen die Zeit aufgetragen. Vor Behandlung, d.h. zur Zeit $t = 0$, lag der Ausgangswert im Mittel i.v. wie p.o. bei 10 ng Prolaktin/ml Plasma (Prolaktinspiegel 1. Studie siehe Anhang, Tab. III a und b).

Während der ersten 30 min nach Injektion sank der Prolaktinspiegel sehr schnell auf 4,5 ng/ml ab. Gefolgt wurde diese schnelle Phase von einer langsamen (Dauer 2,5 h). Nach drei Stunden war der tiefste Prolaktinwert erreicht, der über weitere drei Stunden auf diesem Niveau blieb. Der Wiederanstieg zu normalen Prolaktinwerten vollzog sich in den folgenden 6 bis 24 Stunden (Abb. 7a und 8). Der Prolaktinspiegelverlauf von Proband 5 einzeln betrachtet ergab eine vergleichbare Protergurid-Wirkung. Nach einem Ausgangswert von 12,2 ng/ml war der Prolaktinspiegel 5 h p. appl. auf 1,3 ng/ml gesenkt und hatte 24 h p. appl. wieder einen Normalwert erreicht (siehe Abb. 10).

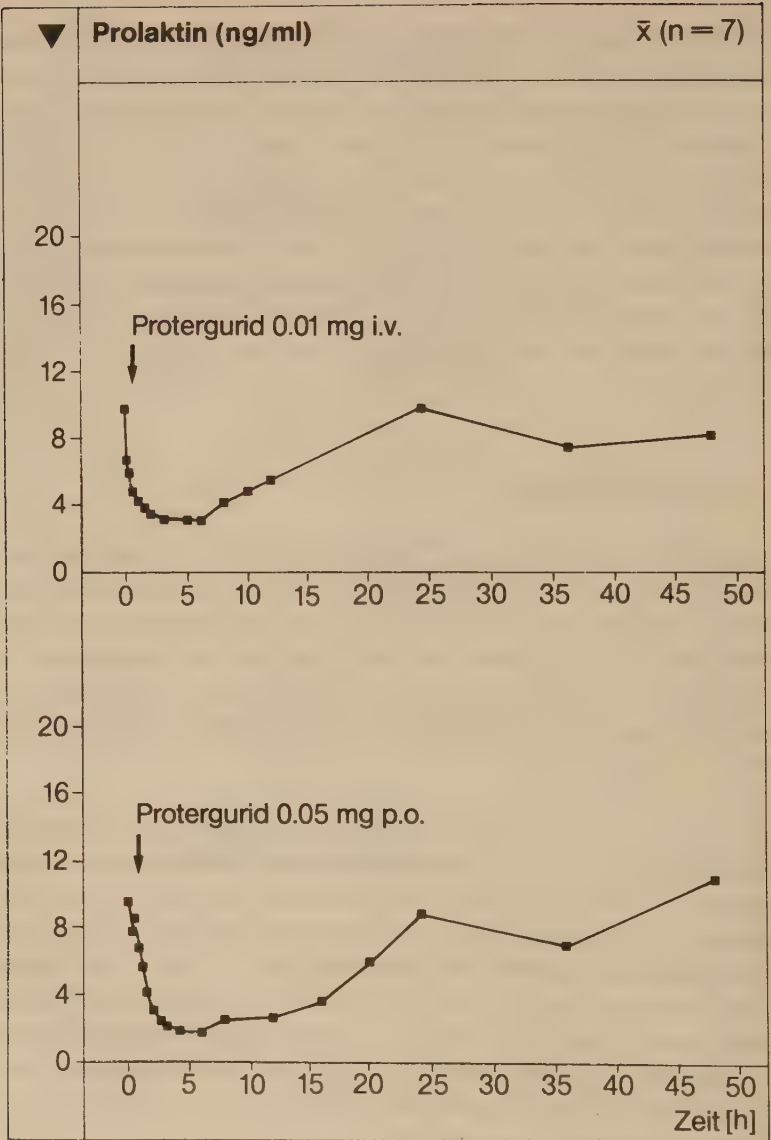


Abb. 7a,b: Mittelwertsverläufe der Prolaktinserumspiegel nach 0.01 mg Protergurid i.v. (7a) und 0.05 mg Protergurid p.o. (7b)

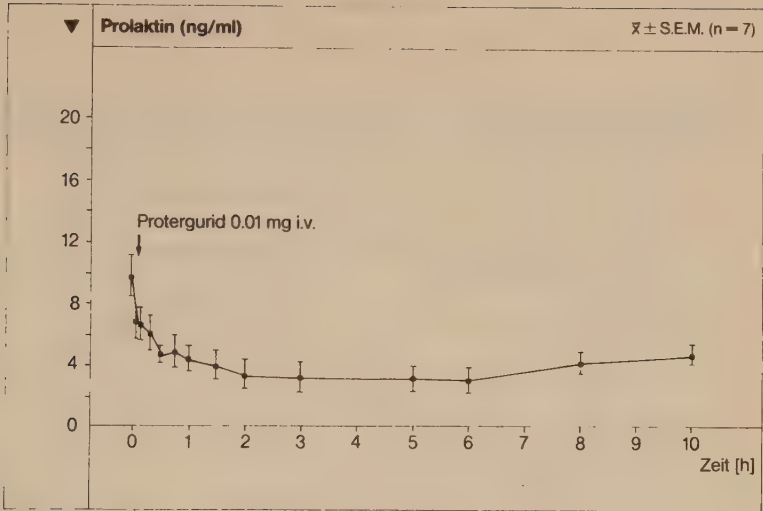


Abb. 8: Mittelwertsverlauf des Prolaktinserumspiegels der ersten 10 h nach 0.01 mg Protergurd i.v.

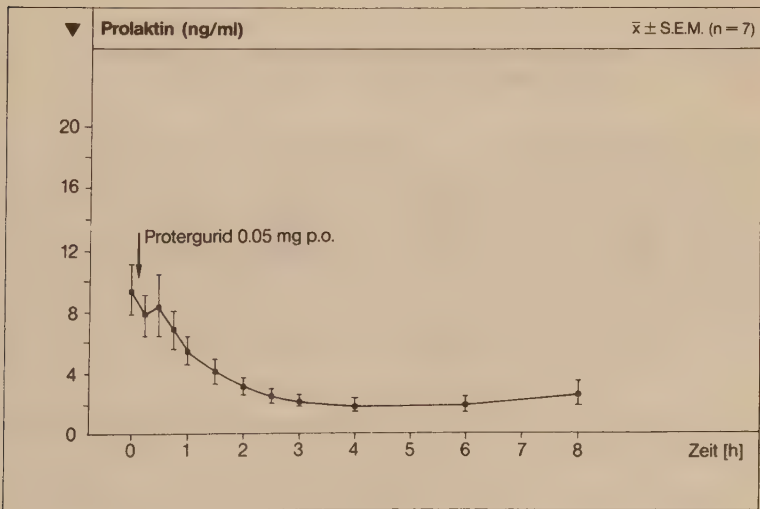


Abb. 9: Mittelwertsverlauf des Prolaktinserumspiegels der ersten 8 h nach 0.05 mg Protergurd p.o.

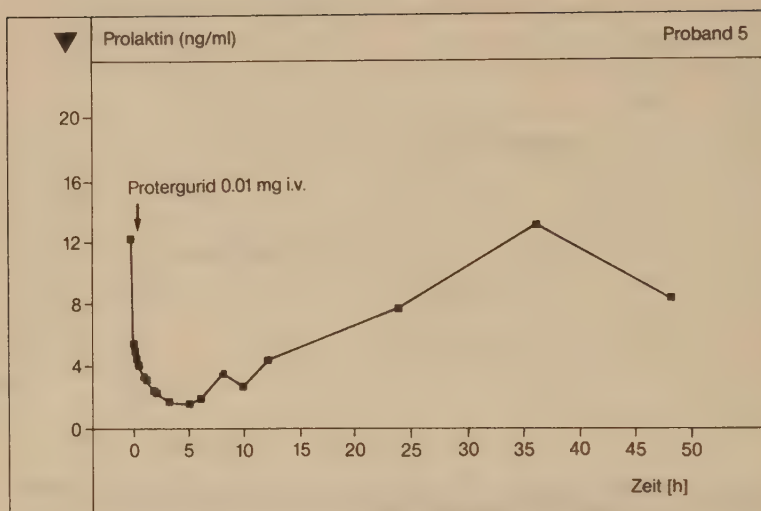


Abb. 10: Verlauf des Prolaktinserumspiegels von Proband 5 (1. Studie) nach 0.01 mg Protergurid i.v.

Nach 0.05 mg Protergurid p.o. zeigten sich bei Proband 4 starke Substanzwirkungen, besonders auf Magen und Kreislauf. Diese Symptome wurden 2h 15' p. appl. mit einem Dopaminantagonisten (25 mg Sulpirid i.m.) behandelt, der zu einem Anstieg der Prolaktinwerte führte. Zu Beginn der Untersuchung waren die hohen Prolaktinwerte von Proband 4 auffällig mit einem Ausgangswert von 30 ng/ml (Prolaktinspiegel 1. Studie siehe Anhang, Tab. IIIa und b). Aus Abbildung 11 geht hervor, daß es bereits kurz nach der i.m. Injektion von Sulpirid zu einem erneuten Prolaktinanstieg bis auf fast 40 ng/ml kam. Die prolaktinsenkende Wirkung von Protergurid war antagonisierbar.

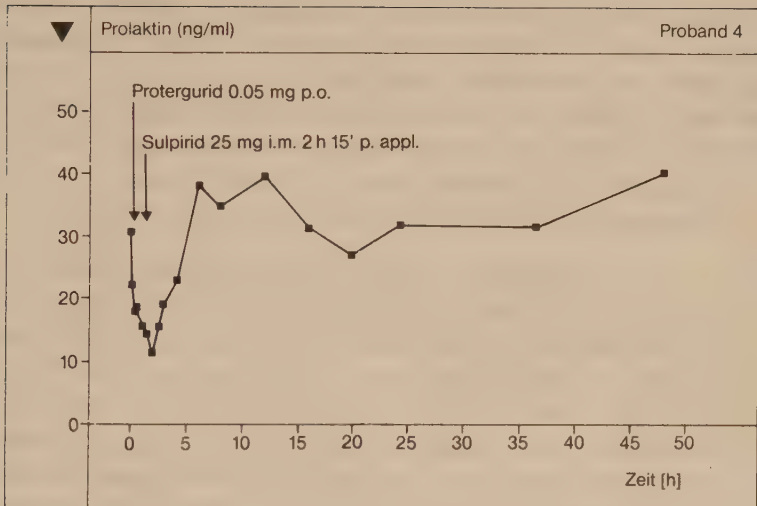


Abb. 11: Verlauf des Prolaktinserumspiegels von Proband 4 (1. Studie) nach 0.05 mg Protergurid p.o. (+ 25 mg Sulpirid 2 h 15' p. appl.)

Die Mittelwerte der Prolaktinkonzentrationen im Plasma nach 0.05 mg Protergurid p.o. sind in den Abbildungen 7b und 9 (ohne Proband 4, d.h. $n = 7$) gegen die Zeit aufgetragen. Bis zu 3 h p. appl. nahm der Prolaktinspiegel ab und erreichte nach vier Stunden mit 1.8 ng/ml sein Minimum. Diese niedrige Prolaktinkonzentration wurde zwei Stunden gehalten. Danach kam es zu einem Anstieg, bis 24 h p. appl. der Normalwert erreicht war.

Sowohl nach Protergurid i.v. als auch nach Protergurid p.o. ergab sich keine Korrelation zwischen Wirkstoffspiegel und Prolaktinspiegel. Der prolaktinsenkende Effekt dauerte auch bei bereits nicht mehr meßbaren Wirkstoffkonzentrationen im Plasma an.

3.2.4 Wachstumshormonspiegel

Unabhängig von der Applikationsart (i.v. oder p.o.) führte Protergurid in den ersten 2 - 3 Stunden zu einem Anstieg des Wachstumshormonspiegels im Plasma. Die Ausgangswerte lagen sowohl i.v. als auch p.o. unterhalb der Nachweisgrenze von 0,3 ng/ml (in der Kurve dargestellt als 0,3 ng/ml). In beiden Fällen wurden Wachstumshormon-Mittelwerte gegen die Zeit aufgetragen, wobei i.v. Proband 5 und p.o. Proband 4 aus bereits in Kapitel 3.2.3 genannten Gründen nicht in die Berechnung einbezogen wurden.

Nach 0.01 mg Protergurid i.v. hatte der Wachstumshormonspiegel im Mittel 2 h p. appl. ein Maximum von 4,5 ng/ml erreicht und fiel anschließend bis 5 h p. appl. auf den Ausgangswert zurück (Abb. 12). Wie aus Tabelle IVb (Anhang) ersichtlich ist, lagen die Einzelmessungen der 7 Probanden in den ersten Stunden zum Teil weit auseinander. Der Kurvenverlauf von Proband 5 (Abb. 13) mit einem Maximum von 2,5 ng/ml nach 10 Stunden zeigte deutliche Abweichungen von dem Verlauf der Mittelwertskurve der 7 übrigen Probanden (Wachstumshormonspiegel 1. Studie siehe Anhang, Tab. IVa und b).

Nach 0.05 mg Protergurid p.o. hatte der Wachstumshormonspiegel 2,5 h p. appl. ein Maximum von ebenfalls 4,5 ng/ml erreicht, fiel anschließend zunächst steil, später flacher ab, bis 16 h p. appl. der Ausgangswert erreicht war (Abb. 14). Auch hier lagen die Einzelmessungen in den ersten Stunden weit auseinander (siehe Anhang, Tab. IVa). Abgesehen von einem sehr hohen Maximalwert bei Proband 4 (40 ng/ml) war der Wachstumshormonspiegel in den ersten fünf Stunden sehr ähnlich dem der 7 übrigen Probanden (Abb. 15).

Es ergab sich weder nach 0.01 mg Protergurid i.v. noch nach 0.05 mg Protergurid p.o. eine eindeutige Korrelation zwischen Wachstumshormon- und Wirkstoffspiegel. Mit Ausnahme von Proband 3 nach 0.05 mg Protergurid p.o., dessen Wachstumshormonspiegel unbeeinflusst blieb, war jedoch bei allen übrigen Probanden sowohl nach Protergurid i.v. als auch nach Protergurid p.o. ein leichter Wachstumshormonspiegelanstieg nach 1 - 3 Stunden eingetreten.

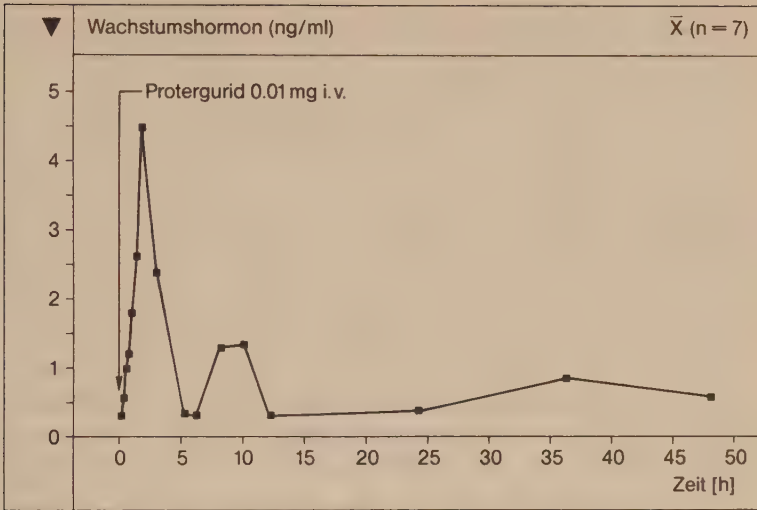


Abb. 12: Mittelwertsverlauf des Wachstumshormonserumspiegels nach 0.01 mg Protergurid i.v.

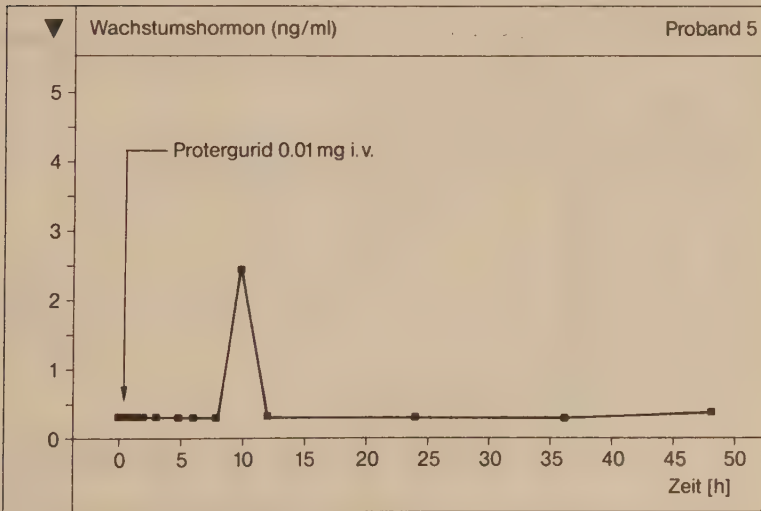


Abb. 13: Verlauf des Wachstumshormonserumspiegels von Proband 5 (1. Studie) nach 0.01 mg Protergurid i.v.

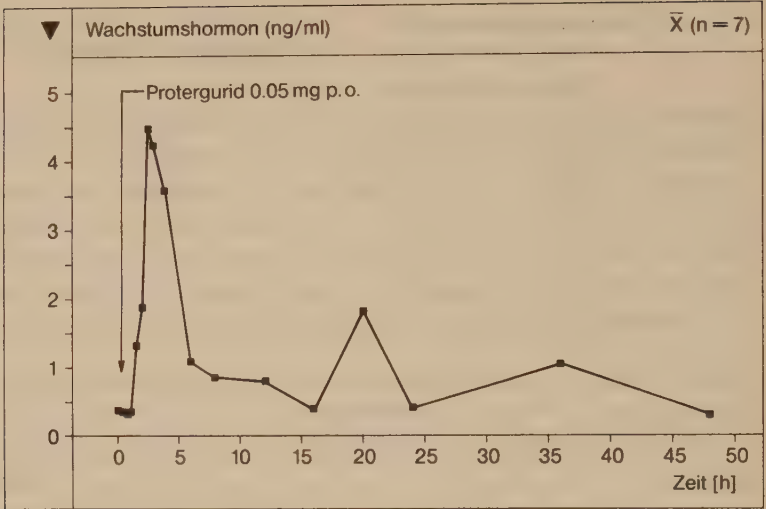


Abb. 14: Mittelwertsverlauf des Wachstumshormonserumspiegels nach 0.05 mg Protergurid p.o.

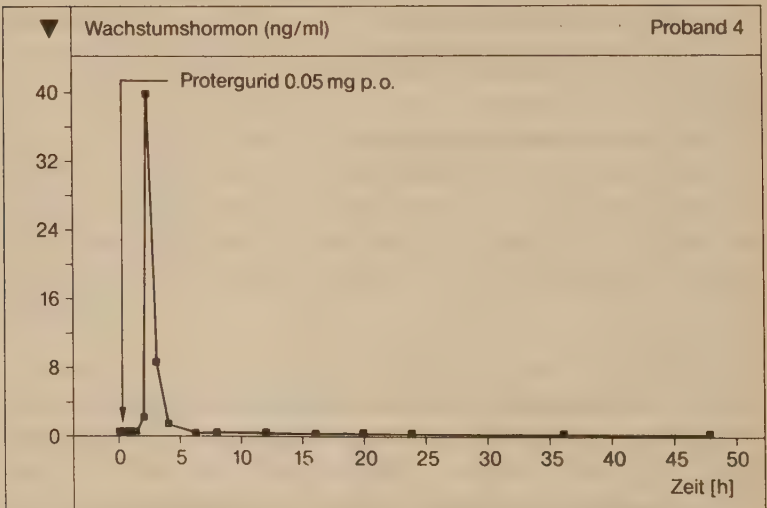


Abb. 15: Verlauf des Wachstumshormonserumspiegels von Proband 4 (1. Studie) nach 0.05 mg Protergurid p.o.

3.3 2. Studie

3.3.1 Wirkungen bzw. Nebenwirkungen

In der 2. Studie interessierte besonders der Einfluß von Protergurid auf Herz- und Kreislauf-Parameter. Dazu war es sinnvoll, bei allen vier peroralen Dosierungen zwischen Symptomen im Liegen und beim Orthostaseversuch auftretenden Symptomen zu unterscheiden. Die Orthostasesymptomatik wird im Zusammenhang mit Pulsfrequenz- und Blutdruckveränderungen betrachtet. Da Proband 2 am 1. Versuchstag bereits unerwartet starke Nebenwirkungen bei aufsteigender Dosierung zeigte, wurde sein Randomisierungsschema vorzeitig entschlüsselt und die Dosierung der folgenden drei Versuchstage erniedrigt und neu festgelegt. Aus diesem Grund mußte Proband 2 bei der Auswertung von den 7 anderen Probanden getrennt betrachtet werden.

Am jeweiligen Plazebo-Tag wurden bereits von 3 Probanden (Proband 1, 5 und 8) in dem nach Protergurid-Verabreichung zu erwartenden Zeitraum Müdigkeit (Proband 1, 5 und 8) und von einem Probanden 3 - 10 h p. appl. Kopfschmerzen angegeben (Tab. 13).

Tab. 13: Zeitliche Verteilung von subjektiven Symptomen der 2. Studie nach Plazebo; dazu subjektive Symptome, die sich auf die Orthostaseversuche beschränken

Zeit [h] p.appl.	Plazebo								
	0'-1h	1h-2h	2h-3h	3h-4h	4h-6h	6h-8h	8h-10h	10h-12h	mehr als 12h
Symptome									
Müdigkeit		1,8	1	5	5				
Kopfschmerzen				1	1	1	1		
Symptome beim Orthostaseversuch									
	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h	
"Blut sackt ab"		1	1	1					
Schwäche		1	1	1					

1 - 8 = Proband Nr. 1 - 8

Während nach 0.01 mg Protergurid p.o. nur bei 2 von 7 Probanden Symptome im Liegen auftraten, waren nach Verdopplung der Dosis auf 0.02 mg Protergurid bereits 4 der 7 Probanden von Symptomen im Liegen betroffen. Die Protergurid-Dosiserhöhung von 0.01 mg auf 0.02 mg führte sowohl zu einer Zunahme der gesamten Symptome als auch zu einer Verdopplung der Zahl der betroffenen Probanden. Nach 0.01 mg Protergurid p.o. gab Proband 1 leichte Müdigkeit 1 - 2 h p. appl. an und Proband 8 ein Wärmegefühl 2 - 3 h p. appl. Im Vergleich dazu waren nach 0.02 mg Protergurid p.o. 3 Probanden (Proband 4, 5 und 8) von Müdigkeit 2 - 3 h p. appl. und 2 Probanden (Proband 1 und 4) von leichten Kopfschmerzen 6 - 10 h p. appl. (Proband 1 sogar 3 - 15 h p. appl.) betroffen. Proband 4 gab zusätzlich behinderte Nasenatmung nach 2 - 3 Stunden und ein Wärmegefühl nach 2 - 4 Stunden an (Tab. 14 und 15).

Tab. 14: Zeitliche Verteilung von subjektiven Symptomen der 2. Studie nach 0.01 mg Protergurid p.o.; dazu subjektive Symptome, die sich auf die Orthostaseversuche beschränken

		0.01 mg Protergurid p.o.								
Zeit [h] p.appl.		0'-1h	1h-2h	2h-3h	3h-4h	4h-6h	6h-8h	8h-10h	10h-12h	mehr als 12h
Symptome										
Müdigkeit			1							
Wärmegefühl				8						
		Symptome beim Orthostaseversuch								
		1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h	
Schwindel				4						
Schweißausbruch				4,8						

1 - 8 = Proband Nr. 1 - 8

Tab. 15: Zeitliche Verteilung von subjektiven Symptomen der 2. Studie nach 0.02 mg Protergurid p.o.; dazu subjektive Symptome, die sich auf die Orthostaseversuche beschränken

0.02 mg Protergurid p.o.								
Zeit [h] p.appl.	0'-1h	1h-2h	2h-3h	3h-4h	4h-6h	6h-8h	8h-10h	10h-12h
Symptome								mehr als 12h
Müdigkeit		4,8	4,5,8	5				
Kopfschmerzen				1	1	1,4	1,4	1 (bis 15h p.a.)
behinderte Nasenatmung			4					
Wärmegefühl			4	4				
Symptome beim Orthostaseversuch								
	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h
Schweißausbruch			8	4				
Schwäche			4,5	4,5	4			
Schwindel			4,8	4				
Ohrrensausen	1	1	1	1				
"Blut sackt ab"	1	1	1	1				

1 - 8 = Proband Nr. 1 - 8

Die Ergebnisse für 0.05 mg Protergurid p.o. (Tab. 16) bestätigen die Beobachtungen der 1. Studie unter Doppelblindbedingungen. 5 Probanden (Proband 1, 4, 5, 6 und 7) waren nach 2 - 3 Stunden von Müdigkeit betroffen, 3 Probanden (Proband 1, 4, und 5) klagten über behinderte Nasenatmung nach 1 - 2 Stunden, 2 Probanden (Proband 1 und 4) verspürten nach 1 - 2 Stunden Druck im Magen, wobei sich dieser bei Proband 4 bis zu Übelkeit mit Erbrechen nach 1 - 2 Stunden steigerte. Proband 4 wurde daraufhin 1 h 30' p. appl. mit 25 mg Sulpirid behandelt. Danach war innerhalb der nächsten 20 min die Magensymptomatik abgeklungen. Kopfschmerzen traten bei Proband 5 nach 1 - 4 Stunden, bei Proband 6 nach 6 - 12 Stunden und bei Proband 4 nach 10 - 15 Stunden auf.

Wie in Studie 1 gab es auch hier Probanden, die von relativ vielen Symptomen betroffen waren (Proband 1 und 4), neben anderen mit nur wenigen Nebenwirkungen (Proband 6, 7, 8).

Bei Proband 2 traten bereits am 1. Tag nach 0.01 mg Protergurid p.o. neben erheblichen Beschwerden während des Orthostaseversuchs auch starke Nebenwirkungen im Liegen, wie Müdigkeit 1 - 6 h p. appl. und Druck im Magen 2 - 4 h p. appl., auf. Diese starke Substanzwirkung konnte am 3. Tag (nach Öffnen des Randomisierungsschemas für Proband 2) mit nochmals 0.01 mg Protergurid reproduziert werden. Dabei kam es sogar zu einer Wirkungssteigerung mit Übelkeit und Erbrechen, so daß Proband 2 1 h 25' p. appl. mit 50 mg Sulpirid i.m. behandelt werden mußte. Obwohl damit die Magensymptomatik innerhalb der folgenden 30 min in Ruhe abgeklungen war, trat bei späteren Orthostaseversuchen erneut leichte Übelkeit auf, die jedoch durch Hinlegen sofort wieder deutlich nachließ. Sogar eine Dosierung von 0.003 mg Protergurid p.o. am 4. Tag führte bei Proband 2 nach 1 - 3 Stunden zu leichter Müdigkeit (Tab. 17), während er am Plazebotag beschwerdefrei blieb.

Tab. 16: Zeitliche Verteilung von subjektiven Symptomen der 2. Studie nach 0.05 mg Protergurid p.o.; dazu subjektive Symptome, die sich auf die Orthostaseversuche beschränken

Zeit [h] p.appl. Symptome	0.05 mg Protergurid p.o.							
	0'-1h	1h-2h	2h-3h	3h-4h	4h-6h	6h-8h	8h-10h	10h-12h
Müdigkeit		1,4,5,6	1,4,5,6, 7	1,4,5,7	5			
behinderte Nasenatmung		1,4,5	1,5	1,5				
Kopfschmerzen		5	5	5		6	6	4,6
Druck im Magen		1,4						4 (bis 15h p.a.)
Übelkeit		4	4					
Erbrechen		4						

Symptome beim Orthostaseversuch								
	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h
Schwäche		1	1,5,7	1,5,7				
Schweißausbruch	5	5		7				
Übelkeit	4,5	5	1	1				
"Blut sackt ab"		1	1	1				
Schwindel	5	5						
"schwarz vor Augen"	5	5						

Tab. 17: Zeitliche Verteilung von subjektiven Symptomen bei Proband 2 (2. Studie) nach 0.01 mg, 0.01 mg (+ Sulpirid) und 0.03 mg Protergurid p.o.; dazu jeweils subjektive Symptome, die sich auf die Orthostaseversuche beschränken

Zeit [h] p.appl. Symptome	Tag I 0.01 mg Protergurid p.o.								
	0'-1h	1h-2h	2h-3h	3h-4h	4h-6h	6h-8h	8h-10h	10h-12h	mehr als 12h
Müdigkeit		+	+	+	+				
Druck im Magen			+	+					
Symptome beim Orthostaseversuch									
	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h	
"schwarz vor Augen"	+	+	+						
Schweißausbruch	+	+	+	+	+	+	+		
Übelkeit	+	+	+	+	+	+			
Schwindel						+			
Tag II Placebo									
keine Symptome									
Tag III 0.01 mg Protergurid p.o.									
	0'-1h	1h-2h	2h-3h	3h-4h	4h-6h	6h-8h	8h-10h	10h-12h	mehr als 12h
Müdigkeit		+	+	+					
Druck im Magen		+	+						
Übelkeit		+							
Erbrechen		+							
Kopfschmerzen			+				+	+	
Symptome beim Orthostaseversuch									
	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h	
Schwäche	+	+	+	+	+	+	+		
Schwindel	+	+	+	+					
Schweißausbruch				+		+			
Übelkeit	+	+	+	+	+	+			
Tag IV 0.003 mg Protergurid p.o.									
	0'-1h	1h-2h	2h-3h	3h-4h	4h-6h	6h-8h	8h-10h	10h-12h	mehr als 12h
Müdigkeit		+	+						
Symptome beim Orthostaseversuch									
	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h	
Schwindel		+							

3.3.2 Puls- und Blutdruckveränderungen bei Orthostaseversuch

Die allein auf die Orthostaseversuche beschränkte Symptomatik muß auch im Zusammenhang mit den Puls- und Blutdruckwerten gesehen werden. Die Mittelwertskurven nach 0.01, 0.02 und 0.05 mg Protergurid p.o. von Pulsfrequenz, diastolischem, systolischem und mittlerem arteriellem Blutdruck in Ruhe sowie nach 2, 6 und 10 min im Stehen ergaben keine wesentlichen Unterschiede zu den jeweiligen Placebo-Mittelwertskurven, d.h., bei einer Probandenzahl von $n = 7$ war keine orthostatische Dysregulation erkennbar (Anhang, Abb. 3a - p).

Unabhängig von der Dosis der applizierten Substanz blieben während des Orthostaseversuchs (2, 6, 10 min stehend) die aus den Einzelwerten der 7 Probanden berechneten Mittelwerte von diastolischem, systolischem und mittlerem arteriellem Druck nahezu unverändert im Vergleich zu den entsprechenden Werten in Ruhe (Anhang, Abb. 3e - p). Ein durch den Orthostaseversuch bedingter Anstieg der Pulsfrequenzmittelwerte sowohl nach Placebo als auch nach Protergurid um durchschnittlich 10 mmHg bewegte sich im physiologischen Rahmen (Anhang, Abb. 3a - d).

Auch an den EKGs war 2 Stunden nach Protergurid-Applikation keinerlei Substanzwirkung auf Reizleitung oder Rhythmus festzustellen.

0.01 mg Protergurid p.o. führte lediglich während der 3. Orthostaseprüfung, d.h. nach 3 Stunden, bei Proband 4 zu geringem Schwindel und leichtem Schwitzen und bei Proband 8 ebenfalls zu leichtem Schwitzen (siehe Tab. 14). Die im Vergleich zu den jeweiligen Mittelwerten (berechnet aus den zu diesem Zeitpunkt gemessenen Einzelwerten aller 7 Probanden) erniedrigten Werte für den diastolischen, systolischen und den mittleren arteriellen Druck in Ruhe sowie nach 2 und 6 min entsprachen der Symptomatik bei Proband 4 (Tab. 18). Die 10'-Werte mußten unberücksichtigt bleiben, da diese im Sitzen gemessen wurden. Proband 8 zeigte keine Mittelwertsabweichungen (Abweichungen entsprechender Einzelwerte eines Probanden von den aus den Einzelwerten aller 7 Probanden berechneten Mittelwerten zum jeweiligen Zeitpunkt) von Puls oder Blutdruck.

Tab. 18: Mittelwertsabweichungen mehrerer Blutdruckwerte bei einem Orthostaseversuch von Proband 4 (2. Studie) 3 Stunden nach 0.01 mg Protergurid p.o.

3 Stunden nach 0.01 mg Protergurid p.o.

	diastol. Druck		systol. Druck		mittl. art. Druck	
	Prob. 4	$\bar{x}$ n=7	Prob. 4	$\bar{x}$ n=7	Prob. 4	$\bar{x}$ n=7
Ruhe	51	63	98	120	63	83
2'	38	68	104	114	50	85
6'	53	68	89	113	65	83
10'	-	-	-	-	-	-

Druck [mmHg]

Nach 0.02 mg Protergurid p.o. traten auf 4 Probanden verteilt (Proband 1, 4, 5 und 8) verschiedene Symptome auf (siehe Tab. 15). Bei Proband 1 lagen entsprechend der Symptomatik 2 h p. appl. Ruhepuls und 6'-Puls über den jeweiligen Mittelwerten (Tab. 19a) sowie 3 h p. appl. die 6'- und 10' systolischen Blutdruckwerte unter den jeweiligen Mittelwerten (Tab. 19b). Alle anderen Symptombangaben von Proband 1 waren mit keinen Puls- oder Blutdruckveränderungen verbunden. Proband 4 hatte zu jeder Orthostasesymptomatik entsprechende Mittelwertsabweichungen von Puls und Blutdruck (Tab. 19a - d). So lagen 3 h p. appl. der 2'-Puls über sowie der Ruhewert und 2'-Wert von diastolischem, systolischem und mittlerem arteriellem Druck unter den entsprechenden Mittelwerten. 6'- und 10'-Werte konnten nicht berücksichtigt werden, da diese im Sitzen gemessen wurden (Tab. 19b). 4 h p. appl. lagen der 2'- und 10'-Puls über sowie der Ruhewert, 2'- und 10'-Wert von diastolischem, systolischem und mittlerem arteriellem Druck unter den entsprechenden Mittelwerten. Auch hier konnten die 6'-Werte, da sitzend gemessen, nicht berücksichtigt werden (Tab. 19c). 6 h p. appl. lagen bei unauffälligen Pulswerten die Ruhe-, 2'-, 6'- und 10'-Werte von diastolischem, systolischem und mittlerem arteriellem Druck unter den entsprechenden Mittelwerten (Tab. 19d). Sowohl Proband 5 als auch Proband 8 zeigten trotz aufgetretener Symptome beim Orthostaseversuch keine Puls- oder Blutdruckabweichungen.

Tab. 19a-d: Mittelwertsabweichungen mehrerer Puls- und Blutdruckwerte bei zwei Orthostaseversuchen von Proband 1 (2. Studie) 2 und 3 Stunden nach 0.02 mg Protergurid p.o. sowie bei drei Orthostaseversuchen von Proband 4 (2. Studie) 3, 4 und 6 Stunden nach 0.02 mg Protergurid p.o.

19 a 2 Stunden nach 0.02 mg Protergurid p.o.

Puls		
	Prob.1	$\bar{x}$ n=7
Ruhe	81	72
2'	-	-
6'	99	87
10'	-	-

19 b 3 Stunden nach 0.02 mg Protergurid p.o.

	Puls		diastol.Druck		systol.Druck			mittl.art.Druck	
	Prob.4	$\bar{x}$ n=7	Prob.4	$\bar{x}$ n=7	Prob.1	Prob.4	$\bar{x}$ n=7	Prob.4	$\bar{x}$ n=7
Ruhe	-	-	50	63	-	98	116	63	79
2'	96	87	51	67	-	99	117	69	85
6'	-	-	-	-	108	-	120	-	-
10'	-	-	-	-	104	-	122	-	-

19 c 4 Stunden nach 0.02 mg Protergurid p.o.

	Puls		diastol.Druck		systol.Druck		mittl.art.Druck	
	Prob.4	$\bar{x}$ n=7	Prob.4	$\bar{x}$ n=7	Prob.4	$\bar{x}$ n=7	Prob.4	$\bar{x}$ n=7
Ruhe	-	-	52	63	99	117	65	79
2'	100	89	50	69	89	111	67	86
6'	-	-	-	-	-	-	-	-
10'	74	83	39	63	79	111	59	79

19 d 6 Stunden nach 0.02 mg Protergurid p.o.

	diastol.Druck		systol.Druck		mittl.art.Druck	
	Prob.4	$\bar{x}$ n=7	Prob.4	$\bar{x}$ n=7	Prob.4	$\bar{x}$ n=7
Ruhe	51	59	105	119	65	77
2'	54	65	89	117	71	82
6'	51	68	98	113	68	85
10'	54	67	98	122	74	84

Nach 0.05 mg Protergurid p.o. traten auf 4 Probanden verteilt (Proband 1, 4, 5 und 7) 6 verschiedene Symptome auf (siehe Tab. 16).

Bei Proband 1 lagen: 2 h p. appl. der Ruhewert und der 10'-Wert des diastolischen Drucks, der 2'- und 6'-Wert des systolischen Drucks und der 2'- und 10'-Wert des mittleren arteriellen Drucks unter den entsprechenden Mittelwerten; 3 h p. appl. der 2'-Wert des diastolischen Drucks, der 2'- und 10'-Wert des systolischen Drucks und der 2'-Wert des mittleren arteriellen Drucks unter den entsprechenden Mittelwerten; 4 h p. appl. der 2'-Wert des diastolischen Drucks, der 2'-Wert des systolischen Drucks und der 2'- und 6'-Wert des mittleren arteriellen Drucks unter den entsprechenden Mittelwerten.

Bei Proband 4 konnte wegen starker Übelkeit mit Erbrechen 1 h p. appl. kein Orthostaseversuch gemacht werden. Die folgenden Orthostaseversuche ergaben trotz fehlender Orthostasesymptomatik bis 12 h p. appl. Mittelwertsabweichungen (Puls- und Blutdruckwerte lagen bei Abweichung unter den jeweiligen Mittelwerten). Man konnte jedoch keine Tendenz feststellen, da Ruhewert, 2'-, 6'- und 10'-Wert zu jeder Messung sehr unterschiedlich betroffen waren.

Bei Proband 5 lagen: 1 h p. appl. der 2'-Puls und der 2'-Wert des systolischen Drucks über den entsprechenden Mittelwerten; 2 h p. appl. der 6'-Puls und der Ruhewert sowie 2'-Wert des systolischen Drucks über den entsprechenden Mittelwerten (die 10'-Werte konnten nicht berücksichtigt werden, da sie im Liegen gemessen wurden); 3 h p. appl. der 2'- und 6'-Wert des diastolischen Drucks und der 6'-Wert des mittleren arteriellen Drucks unter den entsprechenden Mittelwerten; 4 h p. appl. der 10'-Wert des systolischen Drucks unter dem entsprechenden Mittelwert. Die 1 h und 2 h p. appl. festgestellten Mittelwertsabweichungen des systolischen Drucks paßten nicht zu der Klinik und den übrigen Meßergebnissen.

Bei Proband 7 lagen: 3 h p. appl. der Ruhewert sowie 2'-Wert des diastolischen Drucks, der Ruhewert, 2'-, 6'- und 10'-Wert des systolischen Drucks und der Ruhewert, 2'- und 6'-Wert des mittleren arteriellen Drucks über den entsprechenden Mittelwerten; 4 h p. appl. ergaben sich keine Mittelwertsabweichungen. Auch bei Proband 7 entsprachen die gemessenen Blutdruckabweichungen vom jeweiligen Mittelwert nicht der Klinik.

Die Orthostasesymptomatik von Proband 1 nach Plazebo (siehe Tab. 13) fand keine Bestätigung durch Puls- oder Blutdruckveränderungen.

Bei Proband 2 mit der weitaus stärksten Substanzwirkung aller 8 Probanden empfahl es sich, einen einzelnen Orthostaseversuch mit der dabei eingetretenen Symptomatik genauer zu betrachten. Dazu wurden vom 1. Versuchstag (nach 0.01 mg Protergurid p.o.) Blutdruck- und Pulswerte des Orthostaseversuchs zur Zeit $t = 1$, d.h. 1 h p. appl., der viele Symptome auslöste, mit denen des Orthostaseversuchs zur Zeit $t = 0$, d.h. ohne Substanz, verglichen. Es war zu erkennen, daß nach unbeeinflussten Puls- und Blutdruckwerten im Liegen (3 Ruhewerte) die ersten 5 Messungen im Stehen starke Veränderungen ergaben (Tab. 20). Bei deutlich erniedrigtem systolischem Druck (2 - 5 min Stehen) und erhöhter Pulsfrequenz (1 - 5 min Stehen) stellten sich Nebenwirkungen ein, wie Schwindel, Schwäche und Übelkeit (siehe Tab. 17). Sobald sich der Proband wieder hinlegte, verschwand die Orthostasesymptomatik und Puls und Blutdruck normalisierten sich.

Tab. 20: Puls- und Blutdruckveränderungen bei einem Orthostaseversuch von Proband 2 (2. Studie) eine Stunde nach 0.01 mg Protergurid p.o. im Vergleich zu Puls- und Blutdruckwerten ohne Substanz-einfluß (d.h. zu $t = 0$)

1 h nach 0.01 mg Protergurid p.o.			ohne Substanz			
Blutdruck [mmHg]		Puls [1/min]	Symptome	Blutdruck [mmHg]	Puls [1/min]	Symptome
134/57	Liegen	77		131/69	62	
135/63		80		129/56	60	
123/55		74		122/62	61	
140/44	Stehen	115		116/59	84	
93/38		111	Schwindel	123/65	71	
93/64		112	Schwäche	103/59	80	
91/68		110	Übelkeit	112/62	82	
87/59		103		120/78	77	
74/30	Liegen	75		117/72	73	
130/60		55		107/68	80	
115/57		59		116/57	88	
130/65		63		115/77	95	
129/54		63		107/73	87	

3.3.3 Prolaktinspiegel

In Abbildung 16 wurden die Mittelwerte der Prolaktinkonzentration im Plasma nach Plazebo sowie nach 0.01 und 0.02 mg Protergurid p.o. für $n = 7$, d.h. ohne Proband 2, und nach 0.05 mg Protergurid p.o. für $n = 6$, d.h. ohne Proband 2 und 4, gegen die Zeit aufgetragen.

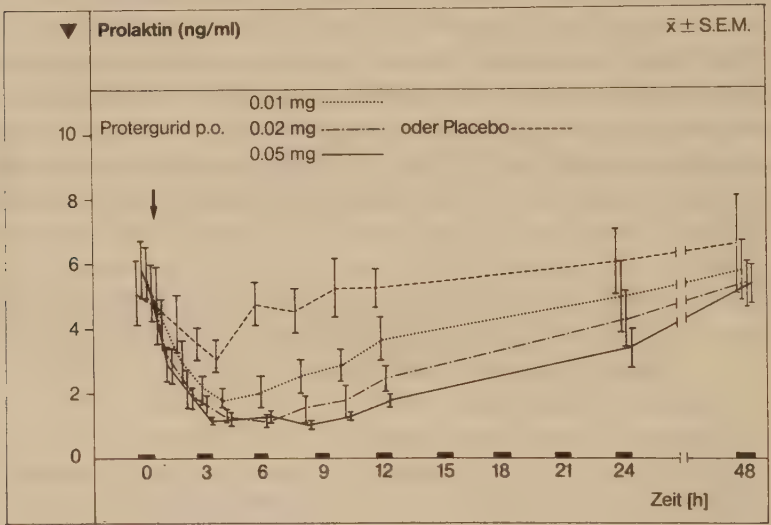


Abb. 16: Mittelwertsverläufe ($\pm$ S.E.M.) der Prolaktinserumspiegel nach 0.01, 0.02 und 0.05 mg Protergurid p.o. verglichen mit dem Mittelwertsverlauf nach Plazebo

Aus der Plazebokurve war die tageszeitliche Schwankung des Prolaktin-spiegels zu entnehmen. Abhängig von der Protergurid-Dosierung kam es zu einer dosisabhängigen Prolaktinsenkung. Dabei ergab sich die größte prolaktinsenkende Wirkung nach 0.01 mg Protergurid, während eine weitere Steigerung dieses Effekts nach Verdopplung der Dosis zunächst auf 0.02 mg Protergurid und anschließend auf 0.05 mg Protergurid wesentlich geringer ausfiel. Deutlicher war der Unterschied in der Wirkungsdauer nach jeweiliger Verdopplung der Protergurid-Dosis. Hier wurde auch nach 0.05 mg Protergurid eine starke Wirkungsverlängerung im Vergleich zu 0.02 mg Protergurid erreicht.

Die Prolaktinspiegelverläufe von Proband 2 (Abb. 17) ergaben sogar nach 0.003 mg Protergurid eine fast ebenso starke Prolaktinsenkung wie nach 0.01 mg Protergurid.

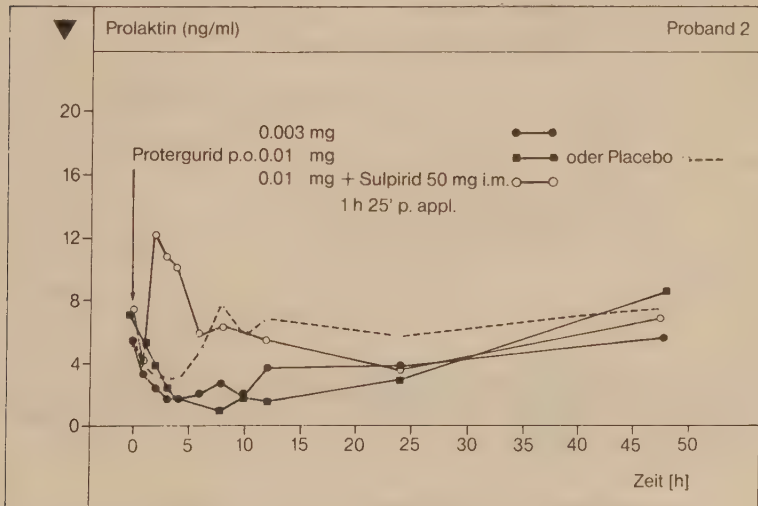


Abb. 17: Verlauf des Prolaktinserumspiegels von Proband 2 (2. Studie) nach 0.003, 0.01 und 0.01 mg (+ 50 mg Sulpirid 1h 25' p. appl.) Protergurid p.o. verglichen mit dem Prolaktinserumspiegelverlauf nach Plazebo

Ferner war am 3. Versuchstag nach 0.01 mg Protergurid ein deutlicher Prolaktinanstieg, ausgelöst durch Sulpirid 1 h 25' p. appl., festzustellen. Dagegen kam es bei Proband 4 (Abb. 18) mit 0.05 mg Protergurid trotz 25 mg Sulpirid 1 h 30' p. appl. zu keinem Prolaktinspiegelanstieg. Wie in Studie 1 hielt auch hier bei bereits unter die Nachweisgrenze gesunkenem Wirkstoffspiegel der prolaktinsenkende Effekt von Protergurid an.

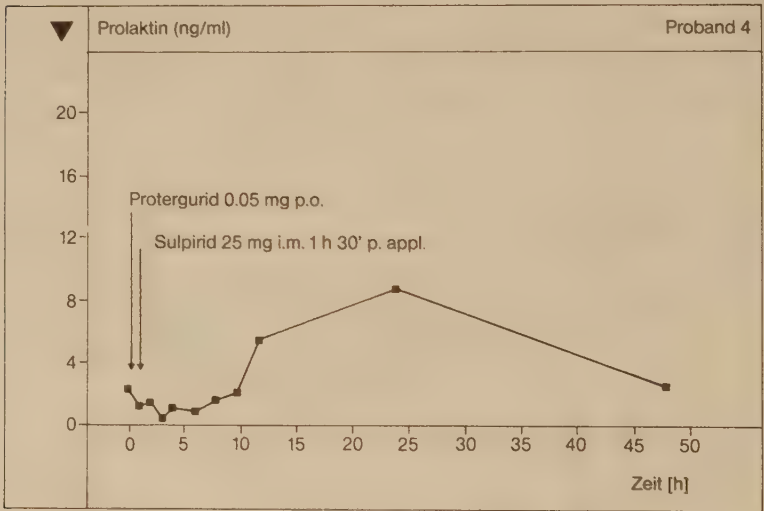


Abb. 18: Verlauf des Prolaktinserumspiegels von Proband 4 (2. Studie) nach 0.05 mg Protergurid p.o. (+ 25 mg Sulpirid 1h 30' p. appl.)

3.3.4 Wachstumshormonspiegel

Die bei den Probanden 1, 3, 4, 6 und 8 gemessenen Wachstumshormonspiegel nach Plazebo, 0.01 und 0.05 mg Protergurid ließen im Gegensatz zu den Prolaktinspiegeln keine eindeutige Tendenz erkennen. Sicher ist, daß es nach Protergurid sowohl Probanden mit als auch Probanden ohne Wachstumshormonspiegelanstieg gab. So konnte man z.B. bei Proband 1 und 6 nach 0.05 mg Protergurid einen durch Protergurid verursachten Hormonanstieg vermuten (Abb. 19 und 20). Allerdings hatte Proband 1 bereits nach Plazebo relativ hohe Meßwerte (Abb. 21; Wachstumshormonspiegel 2. Studie siehe Anhang, Tab. Va - c).

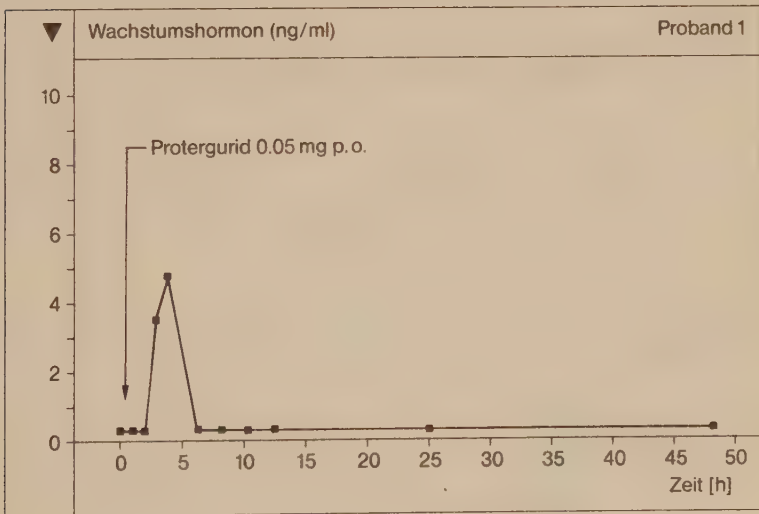


Abb. 19: Verlauf des Wachstumshormonserumspiegels von Proband 1 (2. Studie) nach 0.05 mg Protergurid p.o.

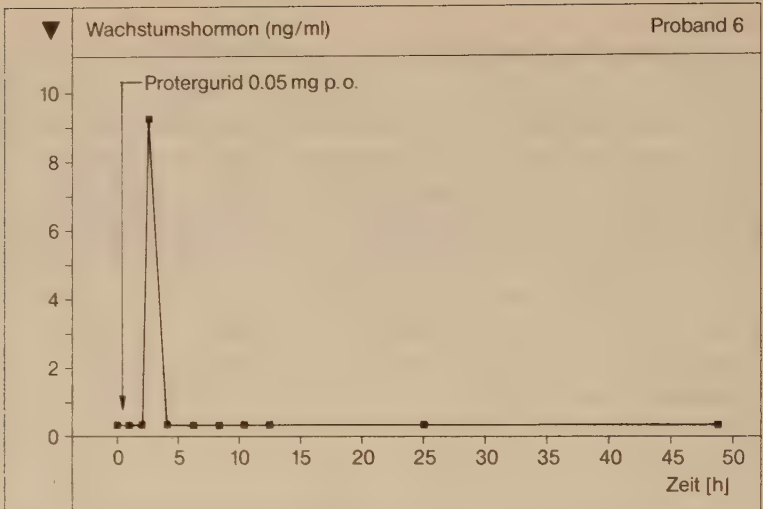


Abb. 20: Verlauf des Wachstumshormonserumspiegel von Proband 6 (2. Studie) nach 0.05 mg Protergurid p.o.

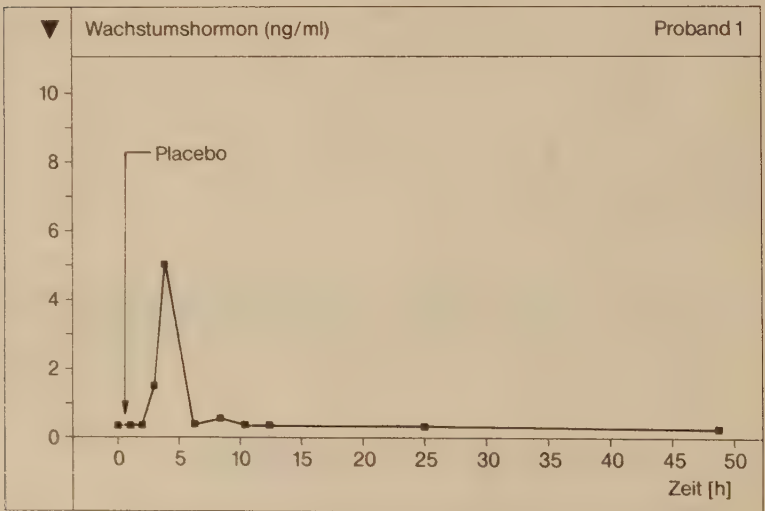


Abb. 21: Verlauf des Wachstumshormonserumspiegels von Proband 1 (2. Studie) nach Placebo

3.3.5 Cortisolspiegel

Die Mittelwertskurven der Cortisolspiegel nach 0.01 und 0.05 mg Protergurid von Proband 1, 3, 4, 6 und 8, verglichen mit der nach Plazebo, konnten einen Protergurid-Einfluß auf den Cortisolspiegel ausschließen (Abb. 22). Es zeigt sich in allen Gruppen der circadiane Rhythmus der Cortisolspiegel.

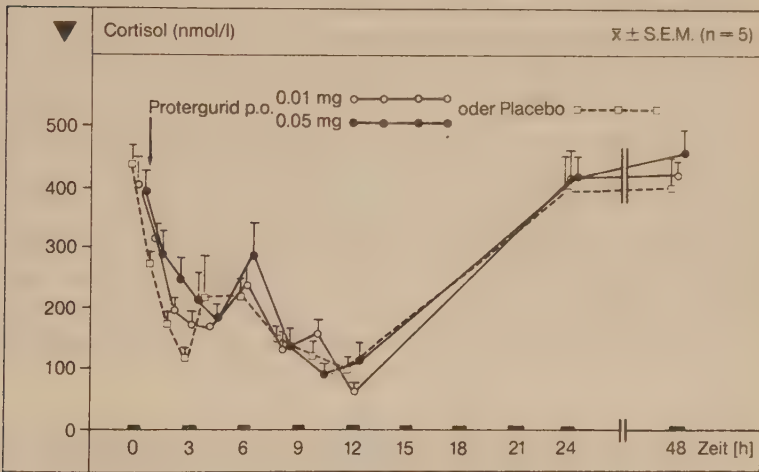


Abb. 22: Mittelwertsverläufe ($\pm$ S.E.M.) der Cortisolserumspiegel nach 0.02 und 0.05 mg Protergurid p.o. verglichen mit dem Cortisolspiegelverlauf nach Plazebo

4 PROBANDEN-NACHUNTERSUCHUNG

Der im Rahmen einer Nachuntersuchung durchgeführte Laborstatus ergab bei keinem der 19 Probanden aus Vorstudie, 1. Studie und 2. Studie wesentliche, möglicherweise mit dem neuen Dopaminagonisten in Zusammenhang stehende Normabweichungen. Leicht erhöhte Transaminasen bei Proband 2 (GPT = 24 U/l) und bei Proband 5 (GOT = 20 U/l) aus der 1. Studie jeweils nach 0.01 mg Protergurid i.v. sowie bei Proband 8 (GPT = 30 U/l) aus der 2. Studie nach 0.05 mg Protergurid p.o. waren zu gering, um auf eine Lebertoxizität von Protergurid schließen zu können (Normalwerte: GOT = 5 - 17 U/l, GPT = 5 - 23 U/l). Bei Proband 5 und Proband 8 (beide aus der 1. Studie) wurden Harnsäurekonzentrationen von 7,3 bzw. 7,4 mg/dl gemessen (Normwert: Harnsäure 3,5 - 7 mg/dl). Proband 4 (1. Studie) hatte einen erhöhten Cholesterinwert (292 mg/gl), Proband 8 (2. Studie) hatte einen erhöhten Triglyzeridwert (280 mg/dl) (Normwerte: Cholesterin 110 - 250 mg/dl, Triglyzeride 50 - 175 mg/dl). Bei allen 4 Probanden waren diese Normabweichungen jedoch bereits aus früheren Untersuchungen bekannt. Verursacht durch eine abgelaufene Erkältung waren bei Proband 8 (1. Studie) sowie bei Proband 4 (1. Studie) die neutrophilen Granulozyten mit 37,1 % bzw. 37,3 % vermindert und die Lymphozyten mit 51,8 % bzw. 53,5 % erhöht (Normwerte: neutrophile Granulozyten 41,2 - 70,1 %, Lymphozyten 22,4 - 47,9 %).

Alle übrigen Laborwerte waren im Normbereich. Ferner konnten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung keine Nebenwirkungen mehr festgestellt werden, die auf eine langanhaltende Beeinträchtigung schließen lassen.

5 DISKUSSION

Die Ergebnisse der ersten Anwendung von Protergurid am Menschen zeigen, daß das Ziel der Synthese, nämlich eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Lisurid, sowie eine Erhöhung und Verlängerung der Wirkung erreicht wurden. Die prolaktinsenkende Wirkung ebenso wie die Art der Nebenwirkungen zeigen Protergurid als hochwirksamen Dopaminagonisten und bestätigen damit die Ergebnisse pharmakologischer Untersuchungen am Tier. Bei einer wirksamen Dosis um 0.01 mg p.o. und i.v. ist Protergurid der wirksamste bekannte Dopaminagonist überhaupt. Die Ergebnisse der Untersuchung lassen erwarten, daß Protergurid eine hohe und langanhaltende Wirkung bei verschiedenen Formen der Hyperprolaktinämie und vor allem bei Parkinsonismus haben wird. Sie sprechen zugleich dafür, daß die Substanz keine organschädigenden oder sonstige gravierende oder irreversible Nebenwirkungen hat und somit weitere Untersuchungen der Substanz an Probanden und Patienten durchgeführt werden können. Als stark wirksame Einzeldosis haben sich 0.01 mg und 0.02 mg p.o. erwiesen, doch können auch niedrigere wirksame Einzeldosierungen zumindest in besonderen Fällen (vgl. Proband 2 aus der 2. Studie), bei besonders sensiblen Patienten oder auch für die Langzeitbehandlung nicht ausgeschlossen werden.

Die viel niedrigere Dosierung von Protergurid am Menschen im Vergleich zur Ausgangssubstanz Lisurid (wirksame Einzeldosis 0.1 - 0.2 mg p.o.) und Tergurid (Transdihydrolisurid; wirksame Einzeldosis ebenfalls 0.1 - 0.2 mg p.o.) beruht in aller Wahrscheinlichkeit nicht auf einer höheren intrinsischen Wirkung von Protergurid, wie auch die Ergebnisse von Rezeptorbindungsstudien zeigten (Kehr et al. 1983). Vielmehr dürfte es sich hierbei in erster Linie darum handeln, daß der Ersatz der Methylgruppe in der 6-Position von Lisurid durch eine Propylgruppe das Molekül lipophiler gemacht hat und damit die enterale Resorption erleichtert. Dies wird sowohl durch den schnell ansteigenden Wirkstoffspiegel nach 0.05 mg Protergurid p.o. mit einem Maximum von 50 pg/ml 1.5 Stunden

p. appl. als auch durch die bereits 30 min p. appl. einsetzenden Nebenwirkungen bestätigt. Auch ist ein Schutz durch die n-Propylgruppe vor rascher metabolischer Inaktivierung in der Leber nicht auszuschließen. Insgesamt kann die verbesserte, allerdings stark variierende Bioverfügbarkeit als Erklärung für die geringere Dosierung schon ausreichen; hierfür spricht auch, daß der Vergleich der bei i.v. Gabe wirksamen Dosierung (Protergurid 0.01 mg i.v., Lisurid 0.025 mg i.v.) nur einen geringeren Unterschied erkennen läßt, als bei oraler Gabe gefunden wurde (Protergurid 0.02 mg p.o., Lisurid 0.2 mg p.o.). Ebenso steht die für Ergotverbindungen relativ hohe Bioverfügbarkeit im Einklang mit dem Verteilungsvolumen ($V_D = 6 \text{ l/kg}$). Aus dem berechneten Verteilungsvolumen geht hervor, daß Protergurid eine höhere Gewebeaffinität hat (gleichfalls vermutlich aufgrund der höheren Lipophilie), und sich daher (bei Plasmaspiegeln, die im Durchschnitt unter denen von Lisurid liegen) stärker im Gewebe anreichert. Dafür spricht auch die hohe Gesamtclearance von 37 ml/min/kg , die die Leberdurchblutung (11 ml/min/kg) deutlich um das Über Dreifache überschreitet. Da einerseits die durch die Leber bedingte Clearance nicht größer sein kann als die Leberdurchblutung selber und andererseits die geringe renale Ausscheidung von höchstens 1,1 % Protergurid der verabreichten Dosis gegen eine hohe Gesamtclearance spricht, muß man auf das bereits erwähnte große Verteilungsvolumen schließen.

Mit einer starken Protergurid-Anreicherung im Gewebe und einem möglichen Schutz vor rascher metabolischer Inaktivierung läßt sich vermutlich auch die sehr deutlich verlängerte Wirkungsdauer im Vergleich zum Lisurid bei gleich kurzer $t_{1/2\gamma}$ von ca. 2 Stunden erklären.

Da der Lisuridabkömmling Protergurid wie seine Muttersubstanz eine besonders wirksame Verbindung ist, wird für die entsprechende klinische Wirkung nur eine sehr geringe Dosis benötigt. Damit verbunden sind, wie bereits eingehend diskutiert, die bei therapeutischer Dosierung auftretenden Plasmaspiegel sehr niedrig und erfordern deshalb spezielle hochempfindliche Nachweismethoden. Aus dieser Erfordernis wurde ein spezieller Radioimmunoassay von B. Nieuweboer entwickelt, den hohe Spezifität

bei ausreichender Empfindlichkeit auszeichnet (Dorow et al. 1984). Obwohl eine geringe Kreuzreaktion mit möglichen Metaboliten nicht ausgeschlossen werden kann, deutet die geringe im 24-Stunden-Urin gefundene Menge Protergurid auf eine hohe Spezifität des RIA.

Entsprechend der Pharmakokinetik von Lisurid und Bromocriptin (Burns und Calne 1983, Schran et al. 1980) können die Blutspiegelverläufe von Protergurid durch ein Drei-Kompartiment-Modell beschrieben werden. Nach i.v. Applikation stellt man zwei Verteilungsphasen mit einer Halbwertszeit von weniger als 10 min (α -Phase) und ungefähr 30 min (β -Phase) fest. Eine dritte Verteilungsphase (γ -Phase) erkennt man nach 0.05 mg Protergurid p.o. mit einer Halbwertszeit von 2 h. α - und β -Phase scheinen im wesentlichen Verteilungsprozesse ins Gewebe widerzuspiegeln, während die γ -Phase eine Rückkehr der Substanz aus dem Gewebe und ablaufende Stoffwechselprozesse beschreibt.

Die Ergebnisse beider Studien bestätigen frühere Beobachtungen, wonach Wirkungen von dopaminergen Ergotderivaten, wie z.B. deren prolaktin-senkender Effekt, aber auch Wirkungen auf das Wachstumshormon und einige Nebenwirkungen, wie z.B. Kopfschmerzen, nicht mit den Plasmaspiegeln dieser Substanzen korrelieren. Dabei ist das Auftreten von aktiven Metaboliten, die mit dem RIA nicht erfaßt werden und für die verlängerte prolaktinsenkende Wirkung verantwortlich gemacht werden könnten, bei den extrem niedrigen Spiegeln der Ausgangssubstanz sehr wenig wahrscheinlich.

Klinische Untersuchungen und Probandenstudien haben gezeigt, daß der Prolaktinspiegel bis zu 6 Stunden nach einmaliger oraler Gabe von 0.2 mg Lisurid unterdrückt wird (Horowski et al. 1978). Bei Protergurid ist ein ähnlich lang anhaltender Effekt schon nach 1/20 der Lisuriddosis (d.h. 0.01 mg Protergurid p.o.) zu beobachten. Höhere Dosierungen (z.B. 0.02 bzw. 0.05 mg Protergurid p.o.) führen nicht zu einer wesentlich längeren Hemmung der Prolaktinsekretion, verursachen aber deutlich mehr Nebenwirkungen.

Zur Beurteilung einer Standarddosis anhand der vorliegenden Ergebnisse ist die relativ hohe Quote von Nebenwirkungen bei den höheren Dosen zu

berücksichtigen. Hierunter fallen Übelkeit und Erbrechen als klassische Nebenwirkungen von Dopaminagonisten, aber auch orthostatische Hypotonie und Sedierung, die alle bei einem hohen Wirkstoffspiegel auftreten.

Mit Ausnahme weniger Probanden, bei denen es nach den hohen Protergurid- zu einer orthostatischen Hypotonie mit zum Teil über mehrere Stunden auslösbaren Symptomen im Stehen, wie Schwindel, Schwäche, Schweißausbruch etc., kam, ist an den Mittelwertskurven von Pulsfrequenz und Blutdruck keine Substanzwirkung festzustellen.

Anhand dieser Ergebnisse könnte man eine Dosis von ≤ 0.01 mg Protergurid p.o. für die klinische Anwendung empfehlen. Interessanterweise konnte bei Proband 2 (2. Studie) schon nach 0.003 mg Protergurid p.o. eine Prolaktinspiegelsenkung verursacht werden. Eine so niedrige, wirksame Dosis konnte für die bisher bekannten Dopaminagonisten nicht beschrieben werden. Selbst das bis jetzt wirksamste und in der klinischen Entwicklung befindliche Ergotderivat Pergolid (Standarddosis 0.025 mg), welches ebenfalls in Position 6 des Moleküls einen Propylrest trägt (Lemberger und Crabtree 1979), ist noch schwächer wirksam.

Die beschriebenen Untersuchungen zeigen zudem, daß alle Nebenwirkungen rasch und sicher mit dem Dopaminantagonisten Sulpirid antagonisiert werden können. Dies ist von hoher Bedeutung für die künftige klinische Erprobung und Anwendung von Protergurid und spricht im übrigen für einen gemeinsamen dopaminergen Entstehungsmechanismus dieser Symptome. Es bleibt aber zu diskutieren, ob in der Sedierung, der orthostatischen Hypotonie und dem Anstieg von Wachstumshormonen auch andere Mechanismen und besonders die Stimulation zentraler α_2 -Rezeptoren durch Protergurid eine Rolle spielen. Hierfür spräche, daß diese Effekte bei der Gabe von Lisurid in vergleichbarer prolaktinsenkender Dosierung (0.2 mg p.o.) weniger ausgeprägt sind bzw. seltener auftreten und daß z.B. Clonidin, ein zentraler α_2 -Agonist, stärker als der "reine" Dopaminagonist zu Sedierung und Anstieg von Wachstumshormon führt. Hier sind weitere vergleichende Untersuchungen erforderlich, damit die mögliche Bedeutung einer Interaktion von 8- α -Ergolinen mit anderen Rezeptorsystemen klarer

bewertet werden kann. Festzuhalten ist bereits, daß der Dopaminpartial-agonist Tergurid, der zusätzlich eine starke α_2 -blockierende Wirkung hat, in hoher Dosierung zwar auch zu einer Art Benommenheit geführt hat, daß aber orthostatische Hypotension und eine wachstumshormonerhöhende Wirkung nur sehr selten beobachtet wurde (Wachtel und Dorow 1983). Allerdings besteht auch die Möglichkeit, daß es sich bei den untersuchten Dosierungen von Protergurid immer noch um zu hohe Dosen handelt und daher die o.a. Nebenwirkungen häufiger auftraten. Dies gilt sehr wahrscheinlich für die Dosis von 0.05 mg p.o. und sicher für 0.1 mg p.o. und 0.02 mg i.v. Deshalb ist in weiteren Untersuchungen zu überprüfen, inwieweit nicht z.B. Dosierungen von 0.005 mg p.o. bei einmaliger oder wiederholter Dosierung dopaminerg wirksam sind, und dies besonders bei Parkinson-Patienten, deren Rezeptoren infolge des Mangels an endogenem Dopamin gegenüber dopaminagonistischen Ergolinen besonders empfindlich sind.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Studie war es, klinische Wirkung, Verträglichkeit, Nebenwirkungen und Pharmakokinetik von Protergurid, einem Abkömmling des Ergotderivats Lisurid, zu erfassen. Entsprechend den tierexperimentellen, pharmakologischen und biochemischen Untersuchungen mit Lisurid konnte eine starke dopaminerge Wirkung der Substanz festgestellt werden. Im Rahmen einer Phase-I-Untersuchung, bestehend aus einer Vorstudie und zwei Folgeuntersuchungen, wurde erstmals Wirkstoff in unterschiedlicher Dosierung (p.o. 0.01 - 0.1 mg und/oder i.v. 0.01 - 0.02 mg) insgesamt 19 gesunden männlichen Probanden verabreicht. Um die Verträglichkeit einschließlich der Nebenwirkungen zu dokumentieren, fand eine regelmäßige ärztliche Untersuchung und eine Befragung anhand von Fragebögen statt. Ferner wurden laborchemische Routineuntersuchungen (Blut- und Harnanalyse der gängigsten Parameter für Organfunktion und -schädigung) und eine ärztliche Nachuntersuchung durchgeführt. EKG-Ableitungen sowie Pulsfrequenz- und Blutdruckmessungen unter Ruhe- und Orthostasebedingungen sollten Substanzeinflüsse auf das Herz-Kreislauf-System deutlich machen. Die zu verschiedenen Zeiten vor und unter Behandlung mit Protergurid gewonnenen Plasmaproben für radioimmunologische Assays von Prolaktin, Cortisol, Wachstumshormon sowie dem Wirkstoff (mit einem hierfür speziell entwickelten RIA) diente der jeweiligen Bestimmung des entsprechenden Plasmaspiegels.

Bereits in der niedrigsten untersuchten Dosierung von 0.01 mg p.o. konnte Protergurid die Prolaktinspiegel über mehr als 12 Stunden senken. Dabei wurde der Wirkstoff im allgemeinen gut vertragen. Bei einem Probanden mit starken Nebenwirkungen nach 0.01 mg Protergurid p.o. führten schon 0.003 mg Wirkstoff p.o., die symptomfrei vertragen wurden, zu einer Prolaktinspiegelsenkung. Nach 0.05 mg Protergurid p.o. hingegen traten allgemein vermehrt für Dopaminagonisten typische Nebenwirkungen, wie Übelkeit, aber auch Herz-Kreislauf-Symptome in Form von Pulsfrequenzanstieg und Blutdruckabfall, auf. Der Dopaminagonist Sulpirid konnte erfolgreich gegen diese Nebenwirkungen eingesetzt werden. Weder die

laborchemischen Parameter noch die klinischen Beobachtungen ergaben Hinweise auf einen schädigenden Einfluß der Substanz. Die Prolaktin-spiegelsenkung sowie die typischen, bei Dopaminagonisten auftretenden Nebenwirkungen bestätigten die starken dopaminergen Wirkungen von Protergurid, die hiermit erstmals am Menschen nachgewiesen wurden. Während der Cortisolspiegel vom Wirkstoff unbeeinflußt blieb, stieg der Wachstumshormonspiegel, wie von anderen Dopaminagonisten bekannt, nur bei einem Teil der Probanden.

Die pharmakokinetische Untersuchung ergab, daß Protergurid sehr schnell resorbiert wird. Der Plasmaspiegelverlauf läßt sich mit einem Drei-Kompartiment-Modell beschreiben und ergab eine terminale Halbwertszeit von $t_{1/2\gamma} = 2 \text{ h}$. Protergurid besitzt ein großes Verteilungsvolumen und eine hohe Gesamtclearance, die die Leberdurchblutung um das mehr als Dreifache überschreitet. Im Vergleich zu Lisurid und anderen Ergotderivaten besitzt Protergurid eine bessere, jedoch stark variierende Bio-verfügbarkeit. Die pharmakologischen Parameter, die für eine kurze Verweildauer im Körper sprechen, stehen im Gegensatz zu der langanhaltenden prolaktinsenkenden Wirkung.

Eine gute Verträglichkeit in Verbindung mit einer starken Prolaktin-spiegelsenkung bei niedriger Dosierung spricht für eine Weiterentwicklung von Protergurid als eine sehr wirksame Substanz zur Behandlung von Patienten mit Hyperprolaktinämie sowie Morbus Parkinson.

7 LITERATURVERZEICHNIS

Bargmann, W. (Ed.)

Das Zwischenhirn-Hypophysensystem.

Springer Verlag, Berlin, 1954

Bellmann, O.

Die hormonelle Regulation der Laktation.

Klin. Paediat. 188: 385, 1976

Biswas, S., C.H. Rodeck

Plasma Prolactin Levels during Pregnancy.

Brit. J. Obst. Gynaecol. 83: 683-687, 1976

Bohnet, H.G., J.P. Hanker, R. Horowski, E.J. Wickings, H.P.G. Schneider

Suppression of prolactin secretion by lisuride throughout the menstrual cycle and in hyperprolactinaemic menstrual disorders.

Acta endocrinol. 92, 1: 8-19, 1979

Boroditzky, M.S., C. Fairman

Galactorrhea - amenorrhea due to primary hypothyroidism.

Amer. J. Obst. Gynaecol. 116: 661-665, 1973

Burns, R.S., D.B. Calne

Disposition of dopaminergic compounds following oral administration.

In: Calne, D.B. et al. (Eds.): Lisuride and Other Dopamine Agonists.

Raven Press, New York, 1983, 153-160

Carruba, M.O., S. Ricciardi, J. Negreanez, M. Calogero, P. Mantagazza

Effects of Lisuride on Body Temperature of Rats and Rabbits:

Relation to Microsomal Biotransformation and Dopaminergic Receptor Stimulation.

Psychopharmacology 70: 223-229, 1980

Cecco, De, L., G. Foglia, N. Ragni, P. Rossato, P.L. Venturini

The effect of lisuride hydrogen maleate in the hyperprolactinemia-amenorrhea syndrome: Clinical and hormonal responses.

Clin. Endocrinol. 9: 491-498, 1978

Cecco, De, L., P.L. Venturini, N. Ragni, P. Rossato, C. Maganza,

G. Gaggero, R. Horowski

Effect of lisuride on inhibition of lactation and serum prolactin.

Brit. J. Obstet. Gynaecol. 86: 905-908, 1979

Corrodi, H., K. Fuxe, P. Lidbrink, U. Ungerstedt

Effect of ergot drugs on central catecholamine neurons; evidence for a stimulation of central dopamine neurons.

J. Pharm. Pharmacol. 25: 409, 1973

Cote, T., M. Munemura, J. Kebabian

Lisuride hydrogen maleate: An ergoline with β -adrenergic antagonist activity.

Eur. J. Pharmacol. 59: 303-306, 1979

Cox, B.

Dopamine.

In: P. Lomax and E. Schönbaum (Eds): Body Temperature Regulation, Drug Effects and Therapeutic Implications.

Macel Dekker, New York, 1979, 231-255

Cox, G., R.W. Kerwin, T.F. Lee, C.J. Pycock

A dopamine-5-hydroxytryptamine link in the hypothalamic pathways which mediate heat loss in the rat.

J. Physiol. (Lond.) 303: 9-21, 1980

Dam, L.J., R. Rolland

Lactation-Inhibition and Prolactin-Lowering Effect of Lisuride and Bromocriptine: A Comparative Study.

Eur. J. Obstet. Gynec. reprod. Biol. 12: 323-330, 1981

- Dorow, R., M. Breitkopf, K.J. Gräf, R. Horowski
Neuroendocrine effects of lisuride and its 9,10-dihydrogenated
analog in healthy volunteers.
In: Calne, D.B., et al. (Eds.): Lisuride and Other Dopamine
Agonists.
Raven Press, New York, 1983, 161-174
- Dorow, R., M. Hümpel, J. Hertzsch, B. Nieuweboer
Clinical pharmacokinetics of a new dopaminergic ergoline derivative
(1,1 diethyl-'³(6-n-propyl)-8-ergolinyl-urea)
Submitted
- Eversmann, T., R. Dorow, R. Horowski, K.v.Werder, R. Zimmermann
Effect of Lisuride on Growth Hormone and Prolactin Levels in
Hyperprolactinemic and Acromegalic Patients.
Acta endocrinol., Suppl. 240, 96: 68, 1981
- Flückiger, E.
Regulation der Prolaktinsekretion.
Gynäkologe 10: 62-65, 1977
- Flückiger, E., M. Marko, W. Doepfner, W. Niederer
Effect of ergot alkaloids on the hypothalamic-pituitary axis.
Postgrad. med. J. 52 (Suppl. 1): 57, 1976
- Frantz, A.G., D.L. Kleinberg, G.L. Noel
Studies on prolactin in man.
Recent Prog. Hormone Res. 28: 527, 1972
- Friesen, H., P. Hwang
Human prolactin.
Am. Rev. Med. 24: 251, 1973

Gopinathan, G., H. Teräväinen, J.J. Dambrosia, C.D. Ward, J.N. Sanes,
W.K. Stuart, E.V. Evarts, D.B. Calne
Lisurid in Parkinsonism.
Neurology (NY) 31: 371-376, 1981

Gräf, K.-J., F. Neumann, R. Horowski
Effect of the Ergot Derivative Lisuride Hydrogen Maleate on Serum
Prolactin Concentrations in Female Rats.
Endocrinology 98: 598-605, 1976

Herrmann, W.M., M. Kristof, M. Sastre Y Hernandez
Preventive treatment of migraine headache with a new isoergolonyl
derivate.
J. intern. Med. Res. 6,6: 476-482, 1978

Horowski, R.
Zur pathophysiologischen Bedeutung von Prolaktin.
Medizin in unserer Zeit 3,4: 100-106, 1979

Horowski, R., K.-J. Gräf
Influence of Dopaminergic Agonists and Antagonists on Serum
Prolactin Concentrations in the Rat.
Neuroendocrinology 22: 273-286, 1976

Horowski, R., H. Wachtel
Direct dopaminergic action of lisuride hydrogen maleate, an ergot
derivate, in mice.
Eur. J. Pharmacol. 36: 373-383, 1976

Horowski, R., H. Wendt, K.-J. Gräf
Prolactin-lowering effect of low doses of lisuride in man.
Acta endocrinol. 87: 234-240, 1978

Horowski, R., K.-J. Gräf

Neuroendocrine effects of neuropsychotropic drugs and their possible influence on toxic reactions in animals and man - The role of the Dopamine-Prolactin-System.

Arch. Toxicol., Suppl. 2: 93-104, 1979

Horowski, R., H. Wachtel

Pharmacological effects of lisuride in rodents mediated by dopaminergic receptors: Mechanism of action and influence of chronic treatment with lisuride.

In: K. Puxe and D.B. Calne (Eds.): Dopaminergic Ergot Derivates and Motor Function.

Pergamon Press, Oxford, New York, 1979, 237-251

Hümpel, M., B. Nieuweboer, S.H. Hasan, H. Wendt

Radioimmunoassay of plasma lisuride in man following intravenous and oral administration of lisuride hydrogen maleate; effects on plasma prolactin level.

Eur. J. Clin. Pharmacol. 20: 47-51, 1981

Kehr, W.

Effect of lisuride and other ergot derivatives on monoaminergic mechanisms in rat brain.

Eur. J. Pharmacol. 41: 261-273, 1977

Kehr, W., W. Speckenbach

Effect of Lisurid and LSD on Monoamine Synthesis after Axotomy or Reserpine Treatment in Rat Brain.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 301: 163-169, 1978

Kehr, W., H. Wachtel, H. Schneider

Dopaminergic and Antidopaminergic Properties of Ergolines Structurally Related to Lisuride.

In: A. Carlsson, J. Lars, G. Nilson (Eds.)

Acta Pharmaceutica Suecica, Suppl. 2: 98-110, 1983

Kelly, P.H.

Drug-induced motor behaviours.

In: L.L. Iversen, S.D. Iversen and S.H. Snyder (Eds.): Handbook of Psychopharmacology, Vol. 8.

Plenum Press, New York, 1977, 295-331

Labhart, A. (Ed.)

Klinik der inneren Sekretion.

Springer Verlag, Berlin, 2. Auflage, 1971

Lemberger, L., R.E. Crabtree

Pharmacologic effects in man of a potent-acting dopamine receptor agonist.

Science 205: 1151-1153, 1979

L'Hermite, M., P. Denayer, J. Goldstein, E. Virasoro, L. Vanhelst, G. Copinski, C. Robyn

Acute endocrine profile of sulpiride in the human.

Clin. Endocrinol. 9: 195-204, 1978

Lieberman, A., A. Neophytides, M. Leibowitz, M. Kupersmith, V. Pact, R. Walter, N. Zasorin, A. Goodgold, M. Goldstein

The use of two new dopamine agonists: Pergolide and lisuride in parkinson disease.

In: U.K. Rinne, M. Klinger and G. Stamm (Eds.): Parkinson's Disease - Current progress, problems and management.

Biomedical Press, Elsevier/North-Holland, 1980, 315-356

Liuzzi, A., P.G. Chiodini, G. Oppizzi, L. Botalla, G. Verde,

L. De Stefano, G. Colussi, K.-J. Gräf, R. Horowski

Lisuride hydrogen maleate: Evidence for a long lasting dopaminergic activity in humans.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 46,2: 196-202, 1978

Loew, D.M., J.M. Vigouret, A.Z. Jaton

Neuropharmacological investigations with two ergot alkaloids,
Hydergine and bromocriptine.

Postgrad. med. J. 52 (Suppl. 1): 30, 1976

Macleod, R.M., J.E. Lehmeyer

Studies on the mechanism of the dopamine mediated inhibition of
prolactin secretion.

Endocrinology 94: 1077-1085, 1974

Macleod, R.M., C. Robyn

Mechanism of increased prolactin secretion by sulpiride.

J. Endocrinol. 72: 273-277, 1977

Müller, E.E.

Dopaminergic receptors and the secretion of anterior pituitary
hormones.

In: Spano, P.F., M. Trabucchi, G.U. Corsini, G.L. Gessa (Eds.):
Sulpiride and other benzamides.

Raven Press, New York, 1979, 149

National Institute of Mental Health

In: Guy, W. (Ed.): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.
Rev. Ed. Rockvill, Maryland 1976

DOTES. Dosage Record and Treatment Emergent Symptom Scale, 223-244

TWIS. TESS Write-in Scale, 341-345

Niall, H.D., M.L. Hogan, G.W. Tregear, G.V. Segre, P. Hwang, H.G. Friesen

The chemistry of growth hormone and lactogenic hormones.

Rec. Prog. Horm. Res. 29: 387-416, 1973

Parkes, J.D., M. Schachter, C.D. Marsden, B. Smith, A. Wilson

Lisurid in Parkinsonism.

Ann. Neurol. 9: 48-52, 1981

Pieri, L., H.H. Keller, W. Burkhard, M. Da Prada

Effects of lisuride and LSD on cerebral monoamine systems and hallucinosis.

Nature 272: 278-280, 1978

Podvalová, I., A. Dlabač

Lysenyl, a new antiserotonin agent.

Res. clin. Stud. Headache 3: 325-334, 1972

Polleri, A., T. Barreca, A. Gallamini, R. Gianrossi, P. Pasturzo,

G. Murialdo, M.C. Nizzo, E. Rolandi

Sulpiride effects on prolactin secretion.

In: Spano, P.F., M. Trabucchi, G.U. Corsini, G.L. Gessa (Eds.):

Sulpiride and other benzamides.

Raven Press, New York, 1979, 163-173

Pozo, del, E., E. Flückiger, I. Lancranjan

Endogenous control of prolactin release and its modification by drugs.

In: A.L. Charro Salgado, R. Fernandez Durango, J.G. Lopez del

Campo (Eds.): Basic Applications and Clinical Uses of Hypothalamic Hormones.

Excerpta Medica, Amsterdam, 1976, 137

Randrup, A., J. Munkvad

Behavioural stereotypies induced by pharmacological agents.

Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol. 1: 18-26, 1968

Rinne, U.K.

Dopamine agonists as a primary treatment of Parkinson's disease.

In: Abstracts 12th World Congress of Neurology, Kyoto, 1981

Rogawski, M.A., G.K. Aghajanian

Response of central monoaminergic neurons to lisuride: Comparison with LSD.

Life Sciences 24: 1289-1298, 1979

Rosenfeld, M.R., M.H. Makman

The interaction of lisuride, an ergot derivative, with serotonin-
ergic and dopaminergic receptors in rabbit brain.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 216: 526-531, 1981

Schachter, M., M.P. Sheehy, J.D. Parkes, C.D. Marsden

Lisuride in the treatment of parkinsonism.

Acta Neurol. Scandinav. 62: 382-385, 1980

Schachter, M., B. Bedard, A.G. Debono, P. Jenner, C.D. Marsden, P. Price,
J.D. Parkes, J. Keenan, B. Smith, J. Rosenthaler, R. Horowski,
R. Dorow

The role of D-1 and D-2 receptors.

Nature 286: 157-159, 1980

Schenker, J.G., M. Ben-David, W.L. Polishuk

Prolactin in normal pregnancy: Relationship of maternal, fetal,
and amniotic fluid levels.

Am. J. Obstet. Gynec. 123: 834, 1975

Schnelle, K., E.R. Garrett

Pharmacokinetics of the β -Adrenergic Blocker Sotalol in Dogs.

J. Pharm. Sci. 62: 362-375, 1973

Schran, H.F., S.I. Bhuta, H.J. Schwarz, M.O. Thorner

The pharmacokinetics of bromocriptine in man.

In: M. Goldstein et al. (Eds.): Ergot Compounds and Brain Function.
Neuroendocrine and Neuropsychiatric Aspects.

Raven Press, New York, 1980, 125-139

Shome, B., A.F. Parlow

Human pituitary prolactin (hPRL): The entire linear amino acid
sequence.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 45: 1112-1115, 1977

Suchy, I., H.H. Schneider, P. Riederer, R. Horowski

Considerations on the clinical relevance of differences in receptor affinity of various dopaminergic ergot alkaloids.

Psychopharmacol. Bulletin 19: 743-746, 1983

Turkington, R.W., L.E. Underwood, J.I. Van Wyk

Elevated serum prolactin levels after pituitary stalk section in men.

New Engl. J. Med. 285: 707, 1971

Verde, G., A. Liuzzi, P.G. Chiodini, R. Cozzi, L. Botalla, E. Rainer, R. Horowski

Lisuride in acromegaly and pathological hyperprolactinaemia.

Acta endocrinol. (Kbh.) Suppl. 225: 395, 1979

Wachtel, H.

Central dopaminergic and antidopaminergic effects of ergot derivatives structurally related to lisuride.

In: D.B. Calne et al. (Eds.): Lisuride and Other Dopamine Agonists.

Raven Press, New York, 1983, 109-125

Wachtel, H., R. Dorow

Dual action on central dopamine function of transdihydrolisuride,

A9,10-dihydrogenated analogue of the ergot dopamine agonist lisuride

Life Sciences 32, 421-432, 1983

Walters, J.R., M.D. Baring, H.J.M. Lakoski

Effects of dopamine agonists on dopaminergic unit activity.

In: E. Usdin, I.J. Kopin, J. Barchas (Eds.): Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers. Vol. 1.

Pergamon Press, New York, Oxford, 1978, 637-639

Zikán, V., M. Semonský, K. Režábek, M. Aušková, M. Šeda

Ergot alkaloids. XL. Some N-(D-6-methyl-8-isoergolin-1-yl) and N-(D-6-methyl-8-isoergolin-2-yl)-N-substituted oxas.

Coll. Czech. Chem. Comm. 37: 2600, 1972

ANHANG

Anhang, Tab. I:

Wirkstoffspiegel der Vorstudie nach Protergurid i.v. bzw. p.o. in [pg/ml]

Protergurid [mg]	Proband 1		Proband 2				Proband 3
	0.05	0.01	0.1	0.05	0.02	0.005	0.01
Zeit [h]	p.o.	i.v.	p.o.	p.o.	i.v.	i.v.	i.v.
0.00	0	0	0	0	0	0	0
0.03	-	139	-	-	622	240	240
0.08	-	135	-	-	261	112	177
0.16	-	115	-	-	213	71	212
0.33	-	76	50	-	150	65	111
0.5	-	53	499	-	114	62	95
0.75	-	35	-	-	128	34	105
1.0	40	45	249	68	-	39	116
1.5	-	0	-	-	106	-	71
2.0	24	26	233	84	70	0	46
3.0	21	-	160	59	-	-	41
4.0	0	0	125	56	24	-	-
5.0	0	-	87	54	-	-	-
6.0	0	-	86	-	-	-	-
7.0	-	-	86	14	-	-	-
8.0	-	-	-	-	-	-	-
21.0	-	-	47	-	-	-	-
26.0	-	-	0	-	-	-	-
30.0	-	-	0	-	-	-	-

0 $\hat{=}$ unter der Nachweisgrenze von 10 pg/ml

- $\hat{=}$ kein Meßwert

Anhang, Tab. IIa, b:

IIa: Wirkstoffspiegel der 1. Studie nach 0.05 mg Protergurid p.o. in [pg/ml]

IIb: Wirkstoffspiegel der 1. Studie nach 0.01 mg Protergurid i.v. in [pg/ml]
(ohne Proband 5)

Proband Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	$\bar{x}$	S.E.M.	n
Zeit [h]											
IIa 0.00	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	7
0.25	11	12	0	17	0	0	10	0	6.3	2.5	8
0.50	17	117	12	40	70	0	0	22	28	13.4	8
0.75	31	126	20	98	22	20	15	46	47	14.9	8
1.0	33	110	29	87	37	23	15	55	49	11.7	8
1.5	82	73	32	39	28	57	24	66	50	7.8	8
2.0	25	57	18	62	26	55	34	51	41	6	8
2.5	20	45	14	60	33	30	25	30	32	5.3	8
3.0	24	47	10	47	31	25	18	16	27	5	8
4.0	19	22	17	41	25	22	13	0	20	4.2	8
6.0	10	0	17	28	16	15	0	0	11	3.5	8
8.0	0	0	13	12	15	10	0	0	6.3	0.7	8
12.0	0	0	10	0	0	0	0	0	-	-	-
16.0	0	0	0	0	0	13	0	0	-	-	-
20.0	0	0	0	0	0	11	0	0	-	-	-
24.0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
36.0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
48.0	0	0	0	0	0	-	0	0	-	-	-
IIb 0.00	0	0	45	0	0	0	0	0	-	-	-
0.08	107	124	176	161	41	99	68	237	139	21.5	7
0.16	88	103	106	130	31	60	100	68	94	9.1	7
0.33	94	75	79	114	42	27	101	73	80	10.6	7
0.50	55	78	68	63	0	43	73	35	59	6.1	7
0.75	65	0	62	0	27	52	84	45	44	12.1	7
1.0	63	0	59	0	0	62	46	0	33	11.7	7
1.5	0	0	57	32	0	0	30	0	17	8.7	7
2.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
3.0	0	0	0	67	0	0	0	0	-	-	-
5.0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
6.0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
8.0	0	0	16	0	0	0	0	0	-	-	-
10.0	0	0	46	0	0	0	0	0	-	-	-
12.0	0	0	20	0	0	0	0	0	-	-	-
24.0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
36.0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
48.0	0	22	0	0	0	0	0	0	-	-	-

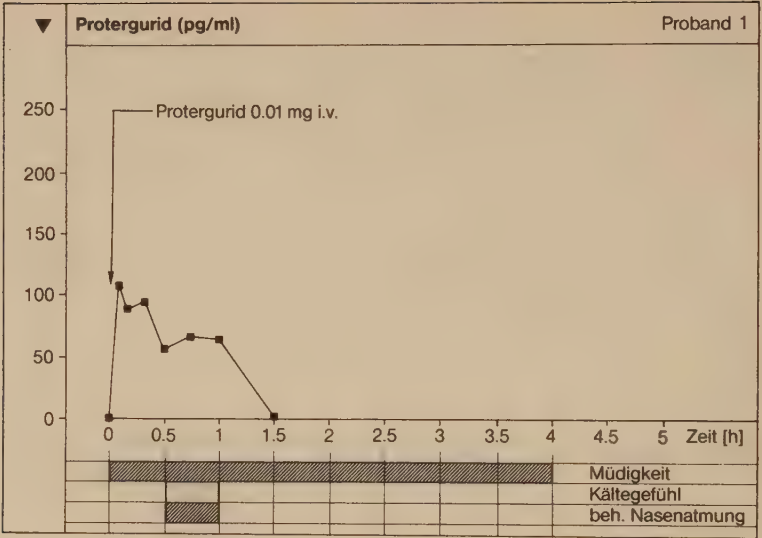
0 = unter der Nachweisgrenze von 10 pg/ml

- = kein Meßwert

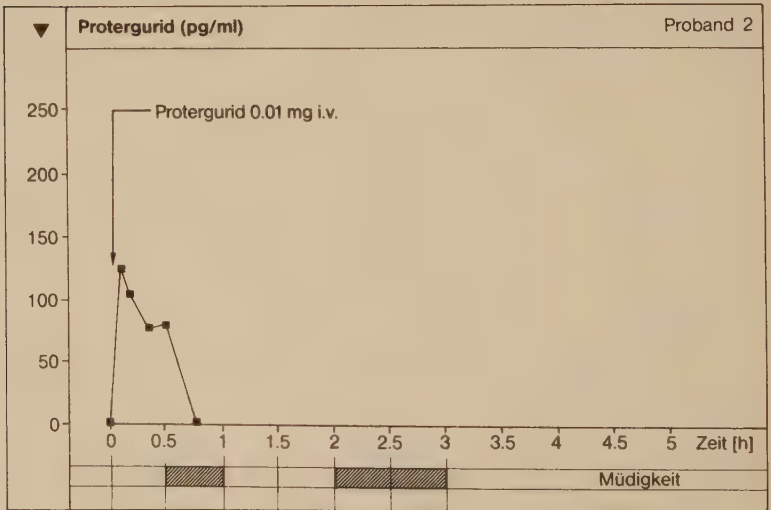
. = nicht berechnet

Anhang, Abb. 1 a - h: Symptome nach 0.01 mg Protergurid i.v. in
Abhängigkeit vom Proterguridplasmaspiegel

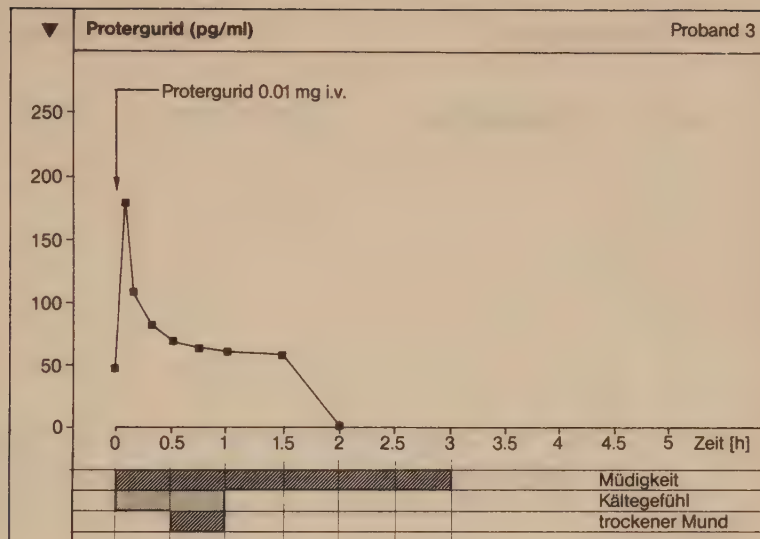
1a



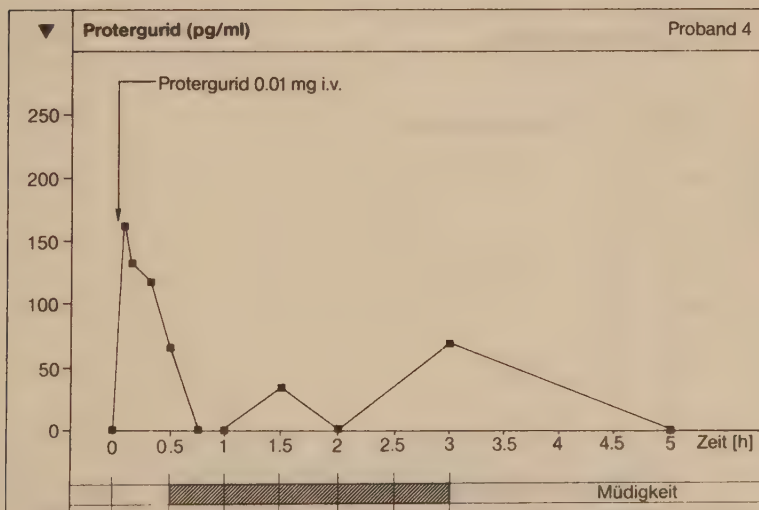
1b



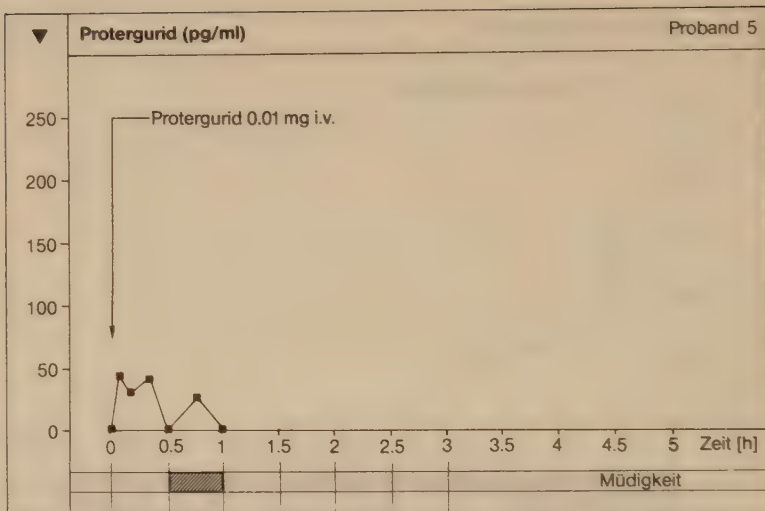
1c



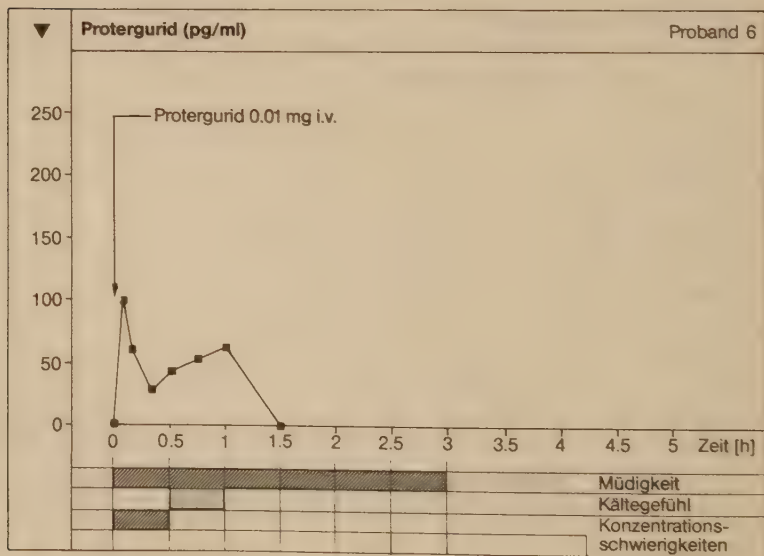
1d



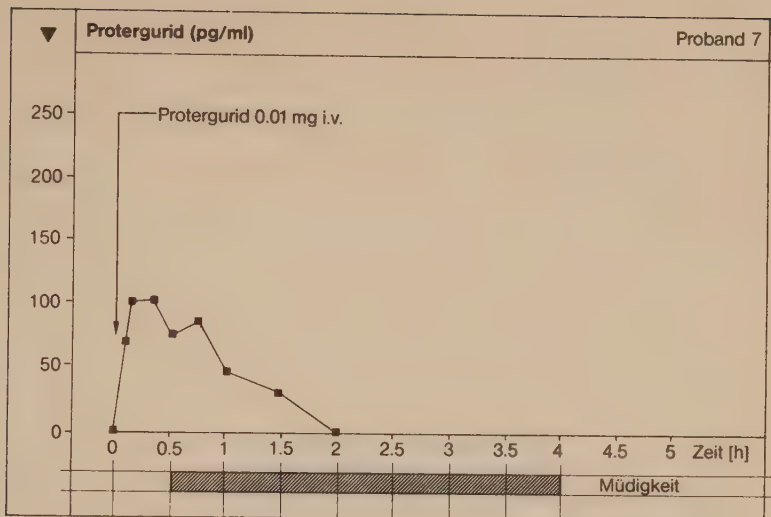
1e



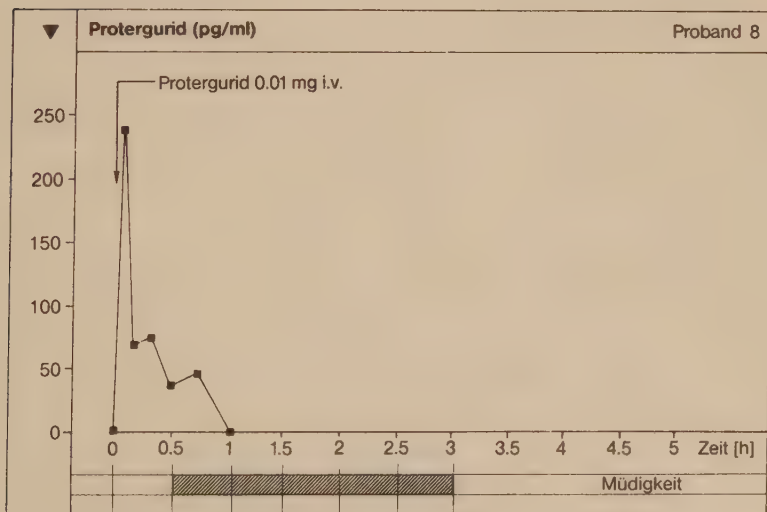
1f



1g

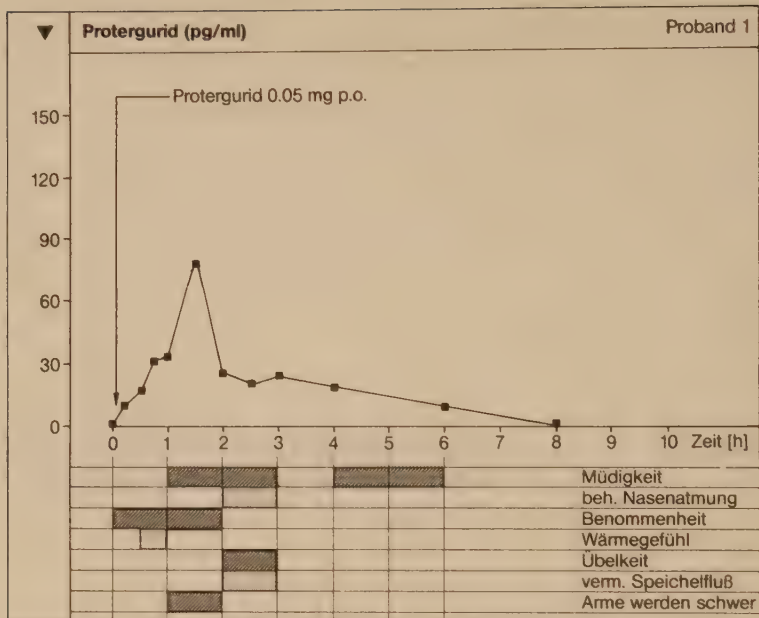


1h

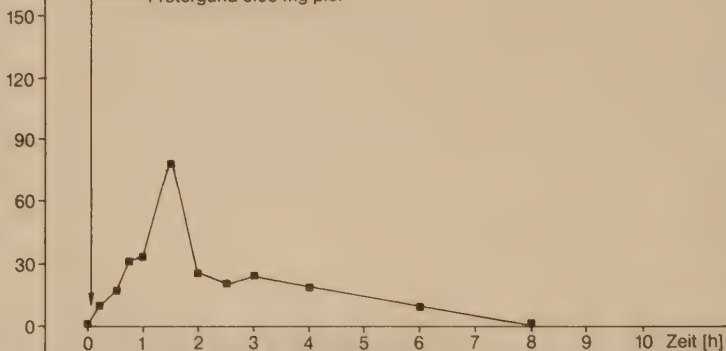


Anhang, Abb. 2 a - h: Symptome nach 0.05 mg Protergurid p.o. in
Abhängigkeit vom Proterguridplasmaspiegel

2a



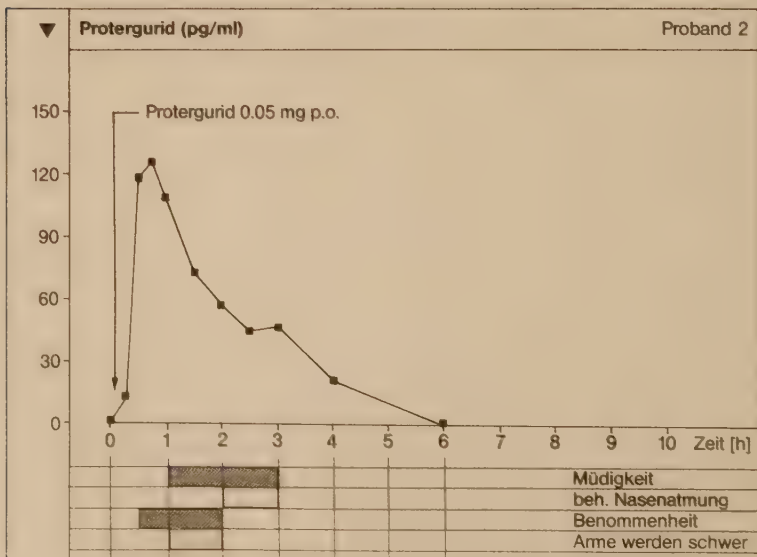
- Protergurid 0.05 mg p.o.



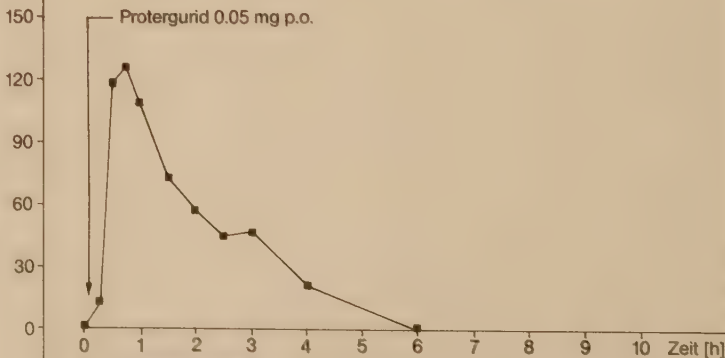
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Zeit [h]

						Müdigkeit
						beh. Nasenatmung
						Benommenheit
						Wärmegefühl
						Übelkeit
						verm. Speichelfluß
						Arme werden schwer

2b



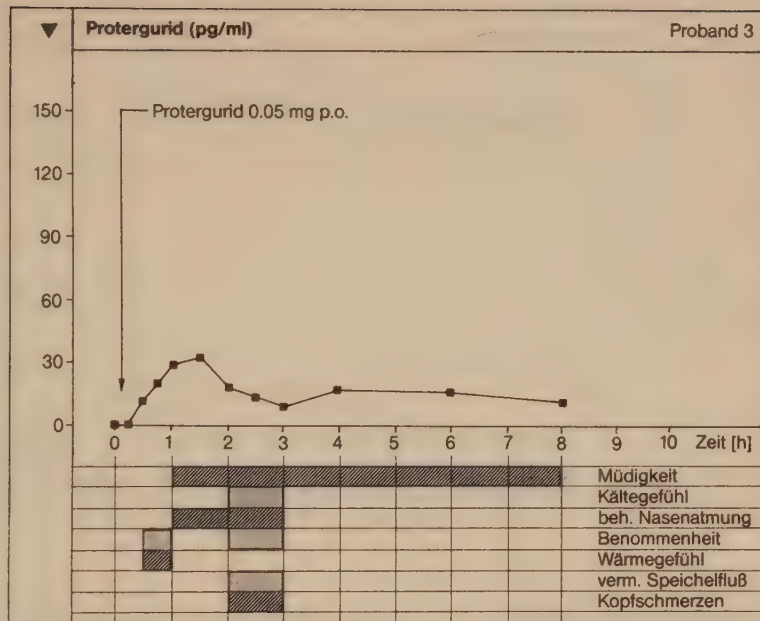
Protergurid 0.05 mg p.o.



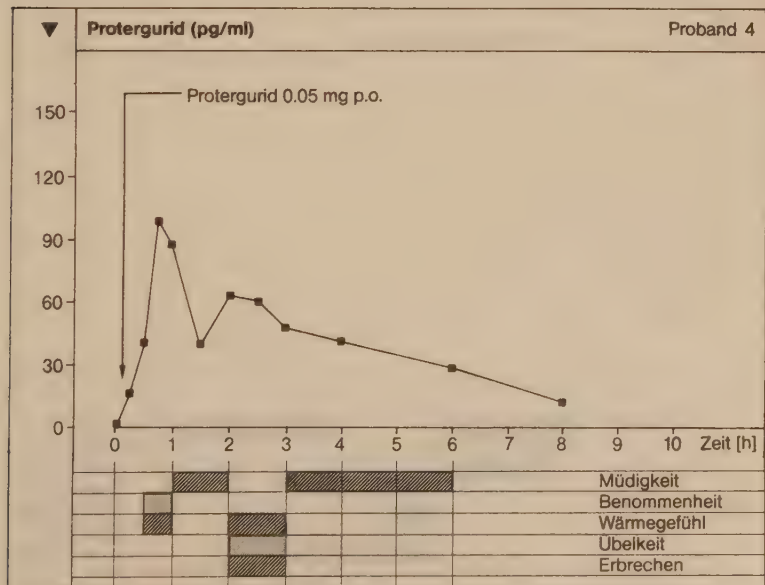
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Zeit [h]

				Müdigkeit
				beh. Nasenatmung
				Benommenheit
				Arme werden schwer

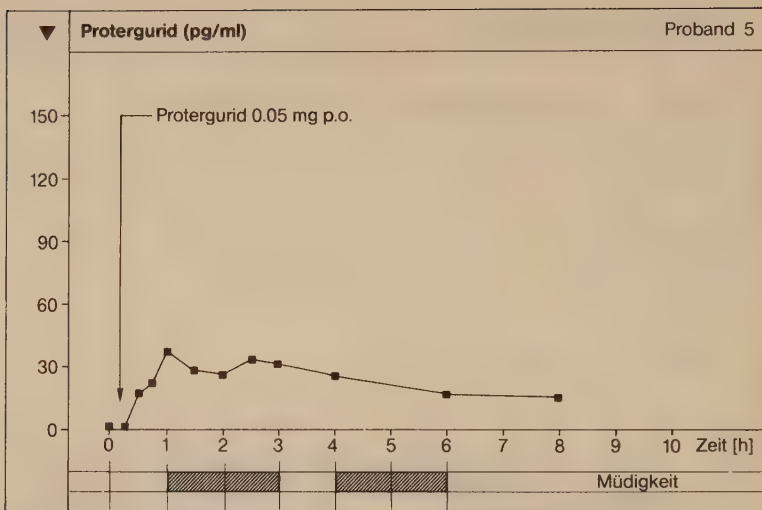
2c



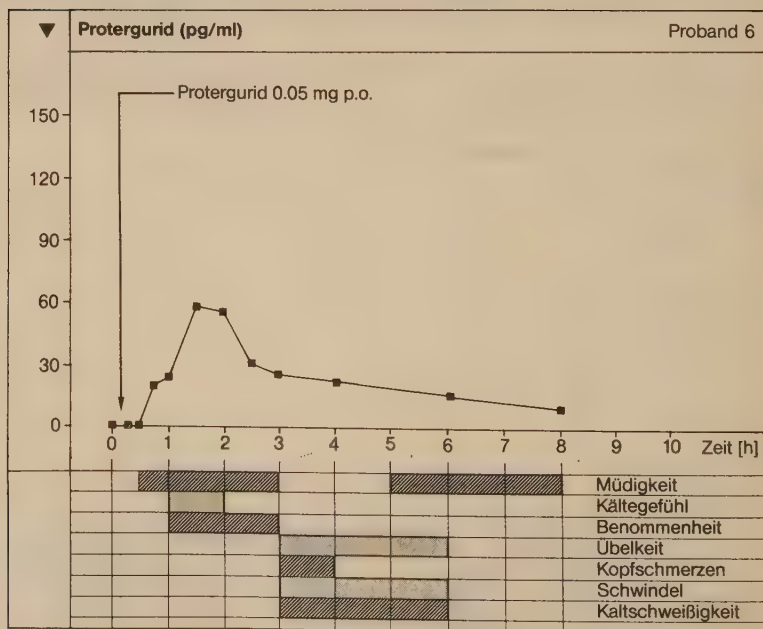
2d



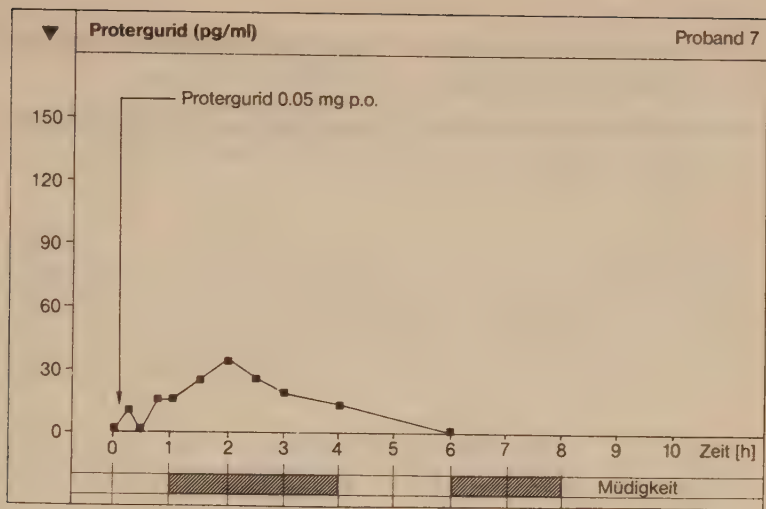
2e



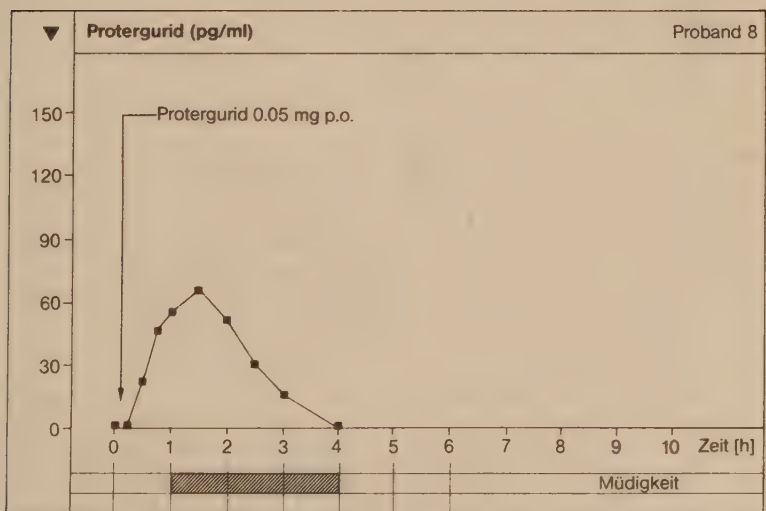
2f



2g



2h



Anhang, Tab. IIIa, b:

IIIa: Prolaktinserumspiegel der 1. Studie nach 0.05 mg Protergurid p.o.
in [ng/ml] (ohne Proband 4)

IIIb: Prolaktinserumspiegel der 1. Studie nach 0.01 mg Protergurid i.v.
in [ng/ml] (ohne Proband 5)

	Proband Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	$\bar{x}$	S.E.M.	n
	Zeit [h]											
IIIa	0.00	4.7	5.7	9	30.6	11.4	10.4	17.6	7.3	9.4	1.6	7
	0.25	5.2	4.7	7.5	22.1	8.2	7.9	15.3	5.5	7.8	1.4	7
	0.50	5.8	5.4	7.6	17.6	6.1	8.9	20.4	4.6	8.4	2.1	7
	0.75	4.1	3.6	7	18.5	5.5	10.8	11.1	5	6.7	1.2	7
	1.0	3.6	2.4	6.1	15.7	4.8	8.3	9	3.9	5.5	0.9	7
	1.5	2.5	1.6	5.6	14.8	2.6	7.3	6	2.8	4.1	0.8	7
	2.0	1.8	1.5	4.4	11	2.2	5.3	4.1	2.4	3.1	0.6	7
	2.5	1.5	1.2	3.6	15.3	2.1	4.2	3.1	1.5	2.5	0.4	7
	3.0	1.5	1.1	3.3	19.1	1.5	3.7	2.5	1.4	2.1	0.4	7
	4.0	1.2	0.8	3.5	23.1	1.3	3	1.8	1	1.8	0.4	7
	6.0	1.6	0.6	3.6	38.1	1.1	3.1	1.6	1	1.8	0.5	7
	8.0	1.8	0.9	5.7	34.7	1.4	5.4	1.2	1	2.5	0.8	7
	12.0	3	1.4	5.9	39.7	1.6	4.1	1.1	2	2.7	0.7	7
	16.0	2.6	2.4	8.6	31.5	4	4.6	2.1	1.2	3.6	0.9	7
	20.0	8	2.7	8	27.1	5.4	6.5	8.3	3	6	0.9	7
	24.0	8.4	3.3	8.1	31.6	6.9	7.1	21.9	5.3	8.7	2.3	7
	36.0	3.5	3.7	9.9	31.6	5	7.4	15.6	3.4	6.9	1.7	7
	48.0	9.7	5.9	10.4	40.6	12.2	6.7	24.8	7.4	11	2.5	7
IIIb	0.00	7.2	4.7	10	15.7	12.2	8.1	9.8	12	9.6	1.3	7
	0.08	4.5	3.6	6.5	12.3	5.3	6.5	6.4	6.9	6.7	1.1	7
	0.16	4	3.5	6.4	12.1	4.8	7.1	6.6	6.4	6.6	1.1	7
	0.33	3.7	3	6.4	12.4	4.4	5.5	5.4	5.3	6	1.2	7
	0.50	3.4	2.5	6	-	4	5.6	5	5	4.6	0.6	6
	0.75	2.6	2.2	5.5	10.3	3.1	5.1	3.6	4.1	4.8	1	7
	1.0	2.8	2.1	4	8.6	2.9	4.8	3.6	3.5	4.3	0.8	7
	1.5	2.3	1.8	4.2	8.8	2.4	4.3	2.7	2.7	3.8	0.9	7
	2.0	1.8	1.4	3.6	8.2	2.3	4.4	2.2	1.3	3.3	0.9	7
	3.0	1.6	1.1	4.2	7.8	1.7	4.1	1.3	1.7	3.1	0.9	7
	5.0	1.7	1.5	4.4	6.8	1.3	4.2	1.3	1.6	3.1	0.8	7
	6.0	1.5	1.9	4	6.7	1.7	4.2	1.3	1.1	3	0.8	7
	8.0	2.8	2.2	4.9	6.8	3.5	5.4	2	4.5	4.1	0.7	7
	10.0	4.7	3.9	7	6.1	2.7	5.5	3.8	1.9	4.7	0.6	7
	12.0	3	4.6	6.5	7.6	4.3	5.8	8.4	2.3	5.5	0.9	7
	24.0	6.8	6.1	2.5	16.7	7.7	7.3	12.9	5.4	9.7	1.6	7
	36.0	2.8	8.3	8.9	10	13	7.3	9.7	4.9	7.4	1	7
	48.0	4.3	4.9	8.7	15.2	8.3	8	12	4.6	8.2	1.6	7

Anhang, Tab. IVa, b:

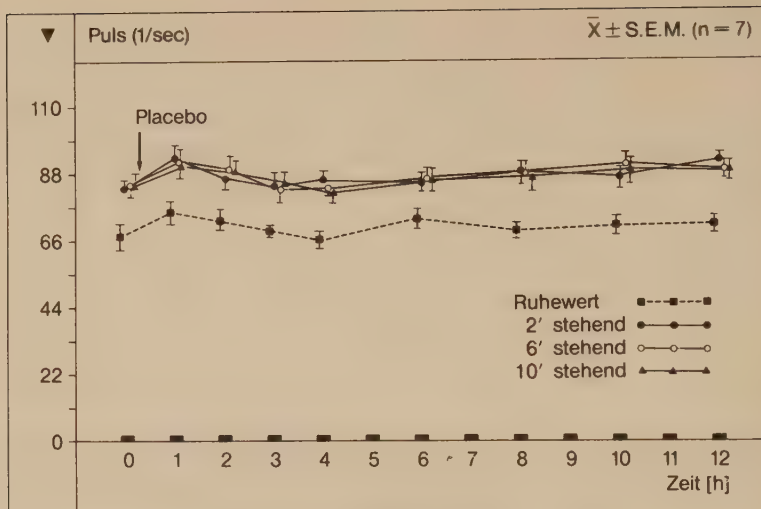
IVa: Wachstumshormonserumspiegel der 1. Studie nach 0.05 mg Protergurid p.o. in [ng/ml] (ohne Proband 4)

IVb: Wachstumshormonserumspiegel der 1. Studie nach 0.01 mg Protergurid i.v. in [ng/ml] (ohne Proband 5)

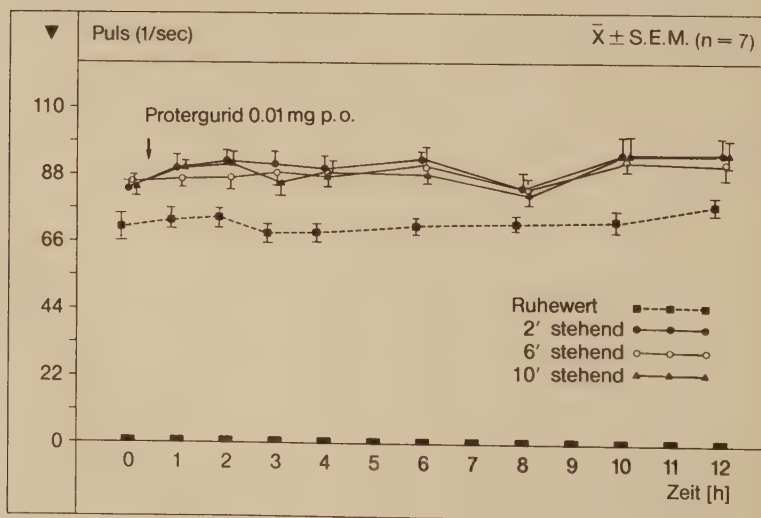
Proband Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	$\bar{x}$	S.E.M.	n
Zeit [h]											
IVa											
0.00	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.6	0.3	0.3	0.3	0	7
0.25	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0	7
0.50	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.5	0.3	0.3	0	7
0.75	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0	7
1.0	0.3	0.3	0.3	0.3	0.5	0.3	0.3	0.3	0.3	0	7
1.5	0.3	6.6	0.3	0.3	0.9	0.3	0.3	0.3	1.2	0.9	7
2.0	0.3	9	0.3	2	0.3	2.4	0.3	0.3	1.8	1.2	7
2.5	0.3	7.4	0.3	39.6	0.3	8.3	14.5	0.3	4.5	2.2	7
3.0	0.3	2.5	0.3	8.4	2.4	5.5	18.3	0.3	4.2	2.5	7
4.0	2.1	0.3	0.3	1.2	0.4	0.5	20.7	0.4	3.5	2.9	7
6.0	5.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.7	0.3	1.1	0.7	7
8.0	0.3	0.5	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	3.8	0.8	0.5	7
12.0	3.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.6	0.8	0.4	7
16.0	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.9	0.4	0.1	7
20.0	8.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.6	1.8	0.9	1.8	1.1	7
24.0	0.6	0.7	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.1	7
36.0	0.3	0.7	0.3	0.3	0.3	0.4	4.9	0.6	1.1	0.6	7
48.0	0.3	0.6	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0	7
IVb											
0.00	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0	7
0.08	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0	7
0.16	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0	7
0.33	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	1.9	0.3	0.5	0.2	7
0.50	0.4	0.3	0.3	-	0.3	0.3	4.4	0.3	1	0.7	6
0.75	0.3	0.3	0.8	0.3	0.3	0.3	5.7	0.3	1.1	0.8	7
1.0	0.3	0.3	1.9	1.8	0.3	1.3	6.6	0.3	1.8	0.9	7
1.5	0.4	0.3	1.3	1.8	0.3	5.4	8.6	0.4	2.6	1.2	7
2.0	7.1	1.9	4.7	1.1	0.3	4.5	11.7	0.5	4.5	1.5	7
3.0	8.9	0.3	1.4	0.3	0.3	0.7	3.2	1.7	2.4	1.2	7
5.0	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	0	7
6.0	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0	7
8.0	0.8	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	6.7	1.3	0.9	7
10.0	1.1	0.3	0.3	0.3	2.4	0.3	6.5	0.5	1.3	0.9	7
12.0	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0	7
24.0	0.8	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.1	7
36.0	4.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.9	0.6	7
48.0	2.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.6	0.3	7

Anhang, Abb. 3 a - d: Mittelwertsverläufe der Pulsfrequenz im Orthostaseversuch nach Plazebo sowie nach 0.01, 0.02 und 0.05 mg Protergurid p.o.

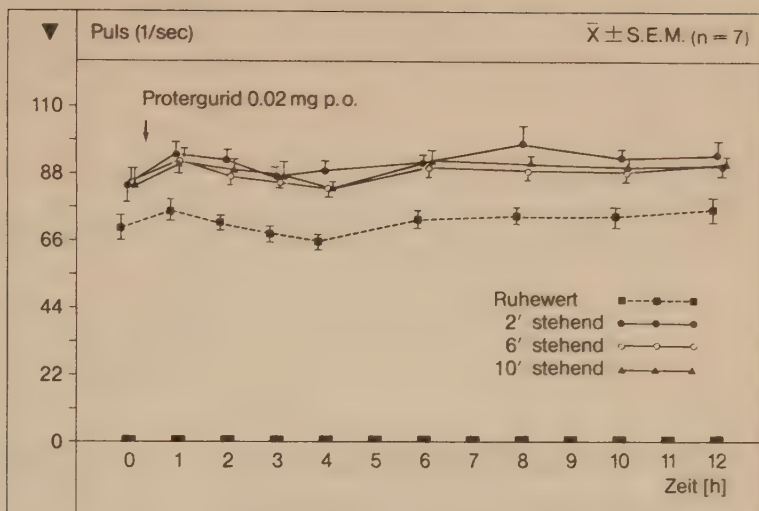
3a



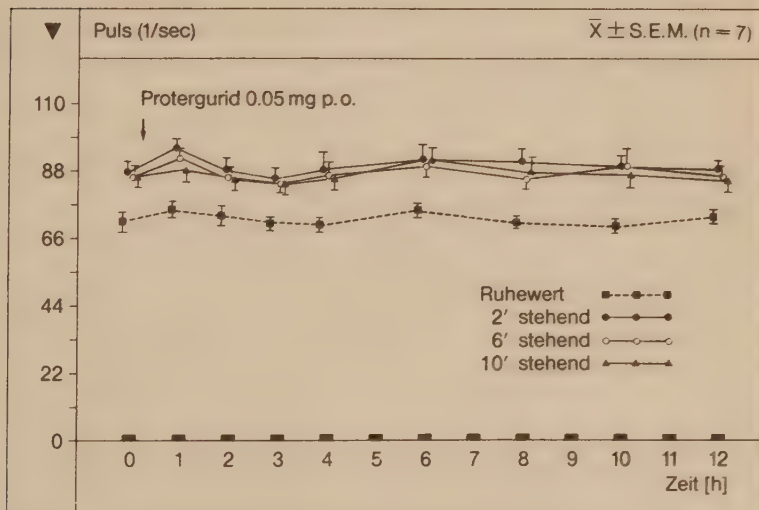
3b



3c

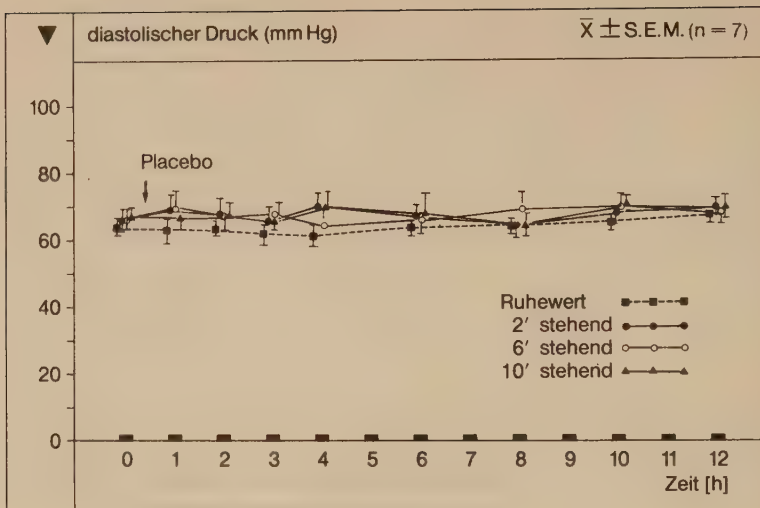


3d

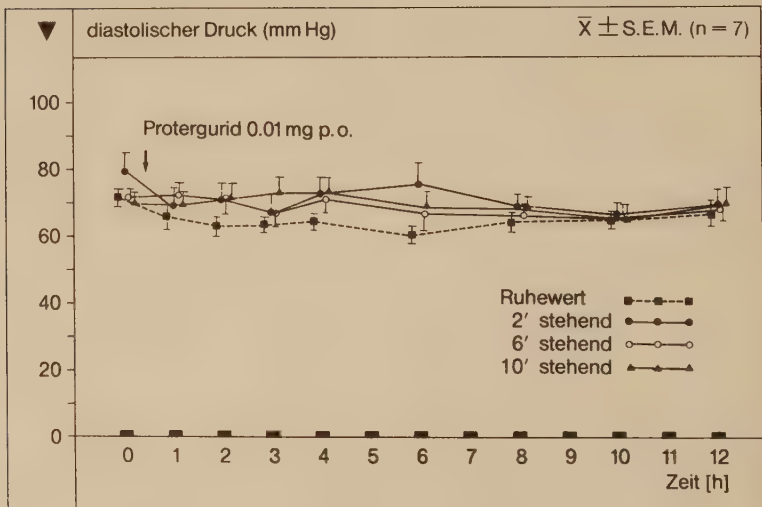


Anhang, Abb. 3 e - h: Mittelwertsverläufe des diastolischen Drucks im Orthostaseversuch nach Plazebo sowie nach 0.01, 0.02 und 0.05 mg Protergurid p.o.

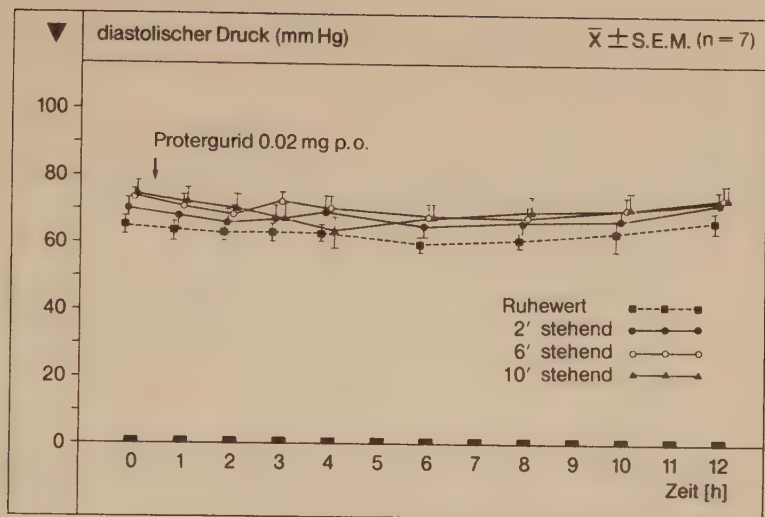
3e



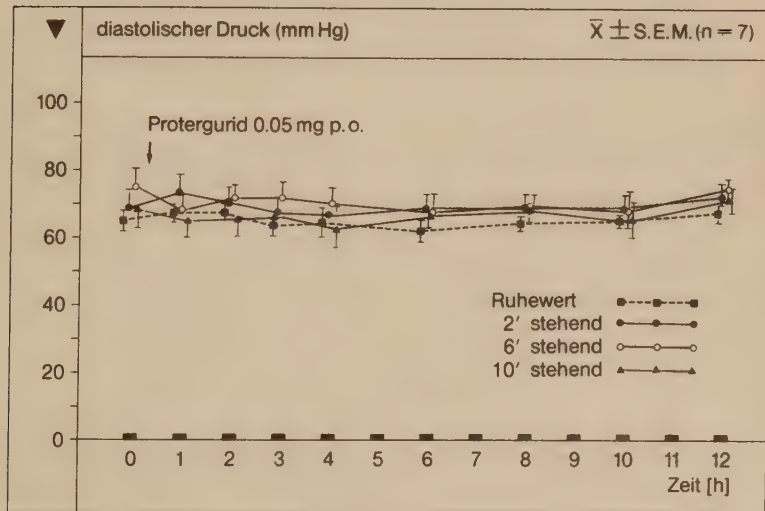
3f



3g

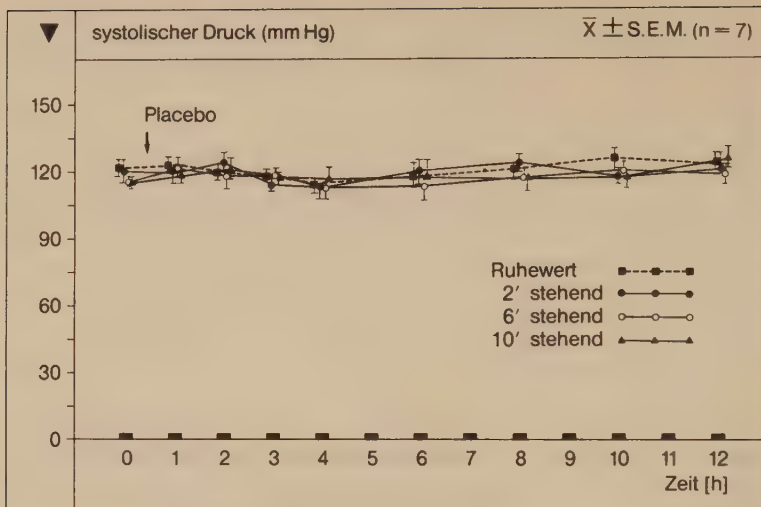


3h

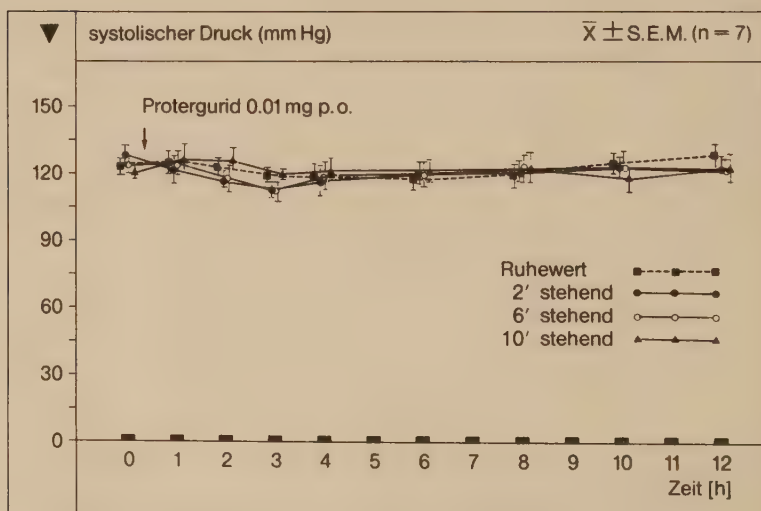


Anhang, Abb. 3 i - 1: Mittelwertsverläufe des systolischen Drucks im Orthostaseversuch nach Plazebo sowie nach 0.01, 0.02 und 0.05 mg Protergurid p.o.

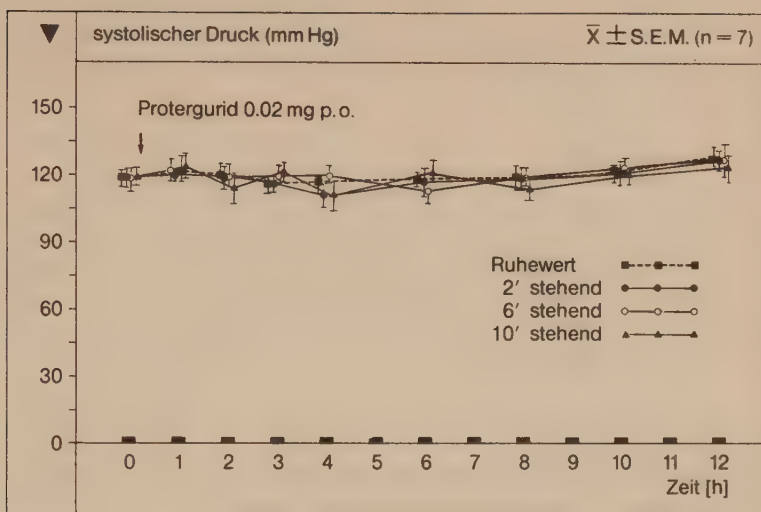
3i



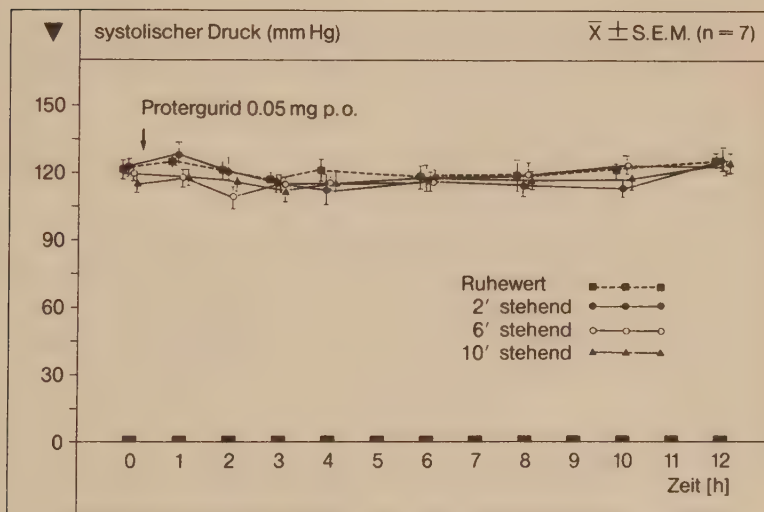
3j



3k



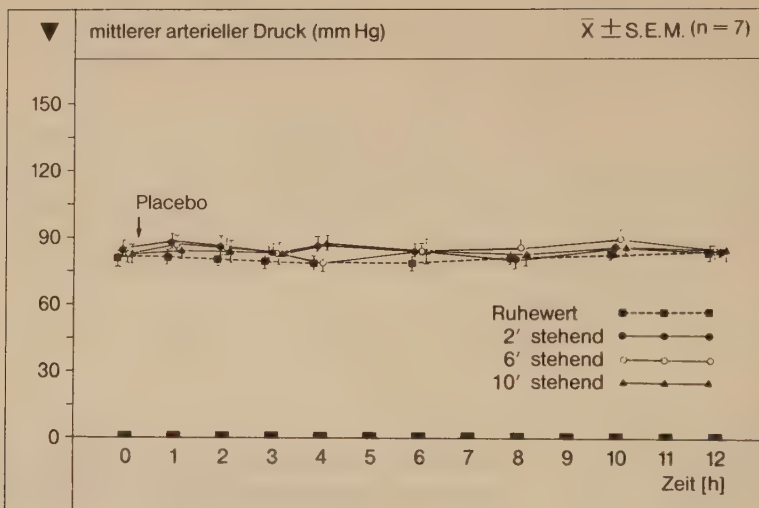
31



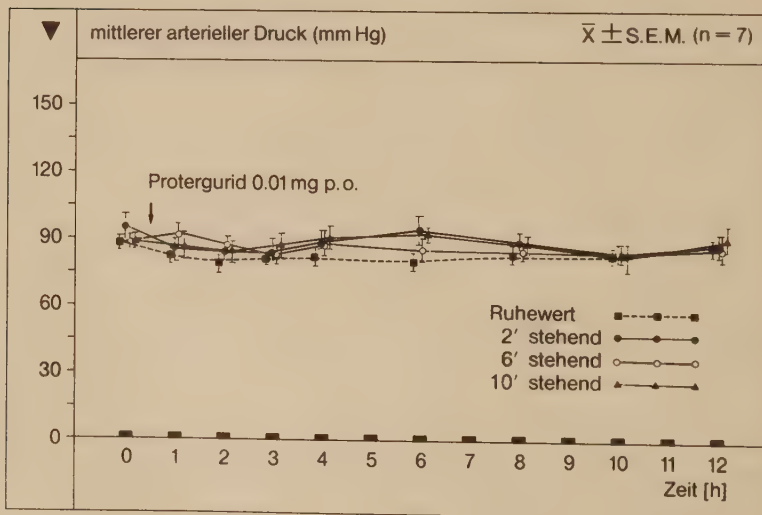


Anhang, Abb. 3m - p: Mittelwertsverläufe des mittleren arteriellen Drucks im Orthostaseversuch nach Plazebo sowie nach 0.01, 0.02 und 0.05 mg Protergurid p.o.

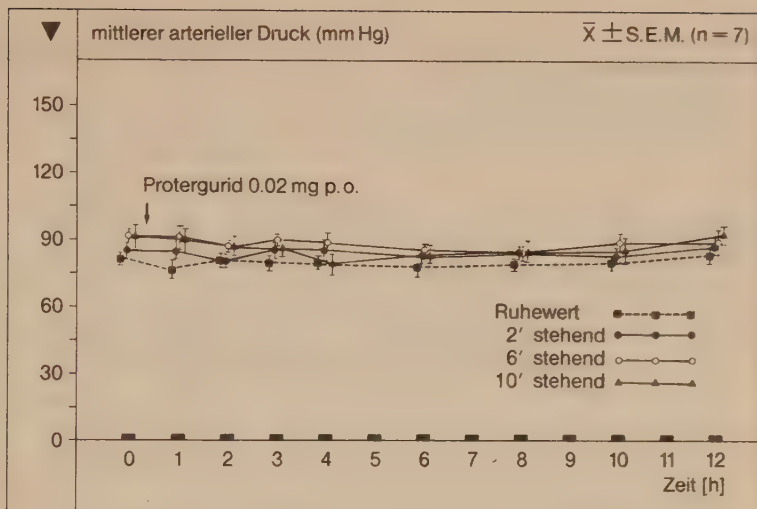
3m



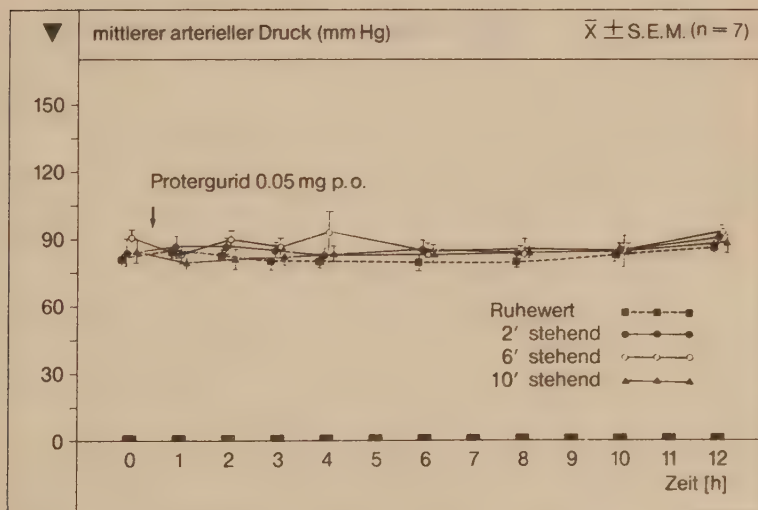
3n



30



3p



Wachstumshormonserumspiegel der 2. Studie nach Plazebo, 0.01 und 0.05 mg Protergurid p.o. in [ng/ml]

Proband Nr.	Plazébo					0.01 mg Protergürd p.o.					0.05 mg Protergürd p.o.				
	1	3	4	6	8	1	3	4	6	8	1	3	4	6	8
Zeit [h]															
0	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
1	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.7	0.3	0.3	0.3
2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.5	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	1.2	0.3	0.3
3	1.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.5	0.4	0.8	0.3	3.5	0.9	0.3	9.2	0.3
4	5.0	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	4.7	0.3	0.3	0.3	0.8
6	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
8	0.5	1.1	0.3	0.3	0.3	1.7	0.7	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3
10	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
12	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
24	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
48	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3

An dieser Stelle danke ich

- Herrn Professor Dr. med. G. Laudahn für die freundliche Überlassung des Themas,
- Herrn Dr. med. R. Horowski und Herrn R. Dorow für die intensive Betreuung und Förderung,
- Frau I. Columbus, Frau R. Herrmann und Frau C. Knittel für die gute Zusammenarbeit bei den labortechnischen Arbeiten,
- Herrn B. Thiel für die Unterstützung bei den grafischen Ausarbeitungen,
- Frau E.-M. Jahn für Gestaltungsvorschläge, Schreib- und Korrekturarbeiten sowie
- den Probanden für die gute Zusammenarbeit.

Lebenslauf

- 23.05.1954 Geboren in Berlin als Sohn des Apothekers
Dr. Wolfgang Hertzsch und seiner Ehefrau Ursula
geb. Zschocke
- 1960 - 1966 Besuch der 22. Grundschule in Berlin-Hermsdorf
- 1966 - 1973 Besuch des Gymnasiums (Georg-Herweg-Oberschule) in
Berlin-Hermsdorf
- 1973 Abschluß mit dem Abitur
- 1973 - 1978 Studium der Biotechnologie an der Technischen
Universität Berlin
- 1978 - 1983 Studium der Medizin an der Freien Universität
Berlin
- August 1979 Ärztliche Vorprüfung
- 09.12.1983 Medizinisches Staatsexamen an der Freien
Universität Berlin
- 19.12.1983 Approbation als Arzt

